



REPUBLIKA E SHQIPËRISË

UNIVERSITETI I MJEKËSISË TIRANË

FAKULTETI I MJEKËSISË

DEPARTAMENTI OBSTETRIK-GJINEKOLOGJI

## DISERTACION

Në kërkim të gradës

“DOKTOR I SHKENCAVE”

**NIFEDIPINA SI AGJENT TOKOLITIK NË LINDJEN PARA KOHE,  
EFEKTET ANËSORE E PROFILI I SHENJAVE JETËSORE**

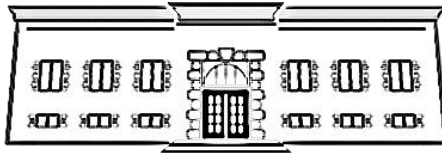
Punoi

**Anila Myfit Karameta**

Udhëheqës Shkencor

**Prof. Dr. Rubena Moisiu**

Tiranë, 2022



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

REPUBLIKA E SHQIPËRISË

UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

FAKULTETI I MJEKËSISË

DEPARTAMENTI OBSTETRIK - GJINEKOLOGJI

## DISERTACION

Paraqitur nga:

**MSc. MD. Anila Karameta**

Për marrjen e gradës shkencore  
*“Doktor i Shkencave Mjekësore”*

**TEMA: NIFEDIPINA SI AGJENT TOKOLITIK NË LINDJEN PARA  
KOHE, EFEKTET ANËSORE E PROFILI I SHENJAVE JETËSORE**

Udhëheqës Shkencor: **Prof. Dr. Rubena Moisiu**

Mbrohet më datë 11 / 05 / 2022      Para komisionit të përbërë nga:

- |                               |         |
|-------------------------------|---------|
| 1. Prof. Dr. Astrit Bimbashi  | KRYETAR |
| 2. Prof. Dr. Gjergj Theodhosi | OPONENT |
| 3. Prof. Dr. Vilma Papajani   | OPONENT |
| 4. Prof. Dr. Anila Godo       | ANËTAR  |
| 5. Prof. Dr. Elizana Petrela  | ANËTAR  |

## **FALENDERIME DHE MIRËNJOHJE**

*Kam kënaqësinë të falenderoj të gjithë ata që kontribuan në realizimin e këtij studimi.*

*Dua të falenderoj udhëheqësen time, Prof. Dr. Rubena Moisiu për gjithë rekomandimet, sugjerimet dhe mbështetjen e vazhdueshme që më ka ofruar.*

*Falenderoj Prof. Dr. Astrit Bimbashi, për këshillat, mbështetjen dhe ndihmën e pakursyer.*

*Falenderoj Prof. Dr. Orion Glozheni, Shef i Departamentit të Obstetrikë-Gjinekologjisë, pranë FM-së, UMT, për këshillat, mbështetjen dhe ndihmën që më ka ofruar gjatë periudhës së studimit.*

*Falenderoj kolegët e mi që më mbështetën në realizimin e këtij studimi.*

*Falenderoj të gjitha nënat shtatzana që bashkëpunuan gjatë trajtimit të tyre e më ndihmuan për realizimin e studimit.*

*Falenderoj familjen time, prindërit e mi të mrekullueshëm Myfit e Neso Karameto, motrat e mia të shtrenjta Lejla e Albana , për mbështetjen e pakufizuar në çdo hap timin.*

*Falenderoj Zotin për mirësitë e mundësitë që më ka dhënë.*

*Ju falemnderit për dashamirësinë, bashkëpunimin dhe energjinë pozitive.*

## TABELA E PËRMBAJTJES

FALENDERIME DHE MIRËNJOHJE .....	iii
Lista e Tabelave .....	vii
Lista e Grafikëve .....	viii
SHKURTIME .....	ix
ABSTRAKT .....	x
ABSTRACT.....	xi
Kreu 1.....	12
KONSIDERATA TË PËRGJITHSHME.....	12
1.1 Përkufizime .....	12
1.2 Etiopatogjeneza e Lindjes Parakohe .....	14
1.2.1 Aktivizimi i Aksit Hipotalamo-hipofizo-adrenal (HHA) .....	14
1.2.2 Infeksioni .....	16
1.2.3 Hemorragjia deciduale .....	17
1.2.4 Distensioni uterin patologjik dhe inkompetenca cervikale .....	18
1.3 Diagnoza e Lindjes Parakohe .....	19
1.4 Parashikimi i Lindjes Parakohe .....	20
1.5 Tokoliza dhe Tokolitikët.....	21
βAgonistët.....	22
Blokuesit e kanaleve të kalçiumit .....	23
Antagonistët e receptorëve të oksitocinës (Atosibani) .....	23
Anti inflamatorët josteroid.....	23
Nitroglicerina transdermale .....	24
MgSO <sub>4</sub> .....	24
Kundërrindikacion për terapi tokolitike .....	25
Kundërrindikacione relative për tokolizë.....	26
Kreu 2.....	27
QËLLIMI I STUDIMIT .....	27
2.1 Objektivi parësor i studimit .....	27
2.2 Qëllimi i studimit.....	27
2.3 Rezultate të pritshme .....	28
2.4 Pyetje kërkimore .....	29

Kreu 3.....	30
Parandalimi i Lindjes së Parakohshme me Agjentin Tokolitik Nifedipinë .....	30
3. 1 Protokoll i terapisë tokolitike me Nifedipinë.....	30
3. 2 Protokoll i Kortikoterapisë .....	30
3.3 Profili farmakologjik dhe mekanizmi i veprimit të Nifedipinës.....	31
3.3.1 Farmakodinamika e Nifedipinës .....	32
3.3.2 Doza dhe rruga e administrimit të rekomanduar për aplikimin e Nifedipinës .....	32
3.3.3 Ndikimi i Nifedipinës në farmakodinamikën e medikamenteve të tjera .....	33
3.4 Kujdesi gjatë përdorimit të Nifedipinës me medikamente të tjera .....	33
3.5 Efektet anësore të Nifedipinës si agjent tokolitik .....	33
3.6 Kundërindikacione të tokolizës me Nifedipinë .....	34
3.7 Vlerësimi i Profilit të Shenjave Jetësore dhe efektet anësore të Nifedipinës gjatë tokolizës .....	35
3.7.1 Tensioni Arterial Amtar, renia e Tensionit Arterial, Hipotensioni Arterial i shkaktuar nga Nifedipina .....	35
3.7.2 Rritja e Frekuencës Kardiake Amtare dhe Takikardia Amtare gjatë tokolizës .....	36
3.7.3 Rrahjet e Zemrës Fetale dhe Takikardia Fetale .....	37
3.7.4 Dhimbja e kokës .....	38
3.7.5 Dispnea vështirësia në frymëmarrje .....	38
3.7.6 Ankthi dhe frika .....	39
3.7.7 Dermatiti .....	39
3.7.8 Ndjesi skuqje/nxehtësie (flushing).....	39
3.7.9 Ndjesi pafuqie dhe lodhje .....	39
3.7.10 Çrregullime të gjumit.....	40
3.7.11 Nauzea .....	40
3.7.12 Marramendja.....	40
3.7.13 Edemat periferike.....	41
3.7.14 Edema pulmonare .....	41
3.7.15 Konstipacioni .....	41
3.7.16 Vlerësimet e rritjes dhe mirëqenies fetale gjatë tokolizës .....	41

Kreu 4.....	42
METODOLOGJIA E STUDIMIT DHE PËRPUNIMI STATISTIKOR .....	42
4.2 Te dhena per studimin.....	44
4.3 Parametrat kryesore të matur .....	45
4.4 Evidentimi e rregjstrimi i Efekteve Anësore .....	45
PËRPUNIMI STATISTIKOR .....	47
KREU 5.....	48
REZULTATET DHE DISKUTIMET .....	48
5.1 Rezultatet .....	48
5.1.1 Rezultatet në frenimin e LPK-së.....	50
5.1.2 Rënia e TAD/TAS dhe Hipotensioni Arterial gjatë tokolizës me Nifedipinë .....	56
5.1.3 Dhimbja e kokës .....	58
5.1.4 Ndjesi nxehe/skuqje.....	60
5.1.5 Dispnea .....	64
5.1.6 Ankthi dhe frika .....	66
5.1.7 Të përzierat .....	66
5.1.8 Ndjesia e Lodhjes.....	69
5.1.9 Rritja e Frekuecës Kardiake Amtare.....	70
5.1.10 Takikardia fetale .....	71
5.1.11 Marramendja.....	72
5.1.12 Efekte të tjera anësore.....	72
5.2 DISKUTIME.....	73
Kreu 8.....	80
PËRFUNDIME KONKLUSIONE dhe REKOMANDIME .....	80
PËRFUNDIME .....	80
KONKLUSIONE.....	82
REKOMANDIME .....	83
REFERENCAT.....	84

## Lista e Tabelave

Tabela 1 Shpërndarja e shtatzanave sipas kohës në tokolizë dhe MSH .....	51
Tabela 2 Moshë fetale dhe mirëqënia fetale .....	53
Tabela 3 Shpërndarja e 510 shtatzanave në studim sipas moshës amtare. ....	53
Tabela 4 Shpërndarja e pacienteve në studim sipas arsimit përkatës. ....	55
Tabela 5 Shpërndarja e popullatës studimore sipas përjetimit të hipertensionit arterial vlerësuar sipas shkallës Likert. ....	57
Tabela 6 Shpërndarja e popullatës studimore sipas efektit anësor “dhimbje koke” vlerësuar sipas shkallës Likert. ....	59
Tabela 7 Shpërndarja e popullatës studimore sipas efektit anësor “ndjesi nxehtë/skuqje” vlerësuar sipas shkallës Likert. ....	61
Tabela 8 Shpërndarja e efektit anësor “ndjesi skuqje/nxehtë”, sipas shkallës Likert e intervaleve të monitorimit të popullatës në studim. ....	62
Tabela 9 Shpërndarja e popullatës studimore sipas efektit anësor “dispne” vlerësuar sipas shkallës Likert. ....	64
Tabela 10 Efekti anësor “dispne” sipas shkallës Likert e intervaleve kohore të monitorimit të popullatës studimore .....	65
Tabela 11 Shpërndarja e popullatës studimore sipas efektit anësor “nauze” vlerësuar sipas shkallës Likert .....	67
Tabela 12 Efekti anësor “nauze” sipas shkallës Likert e intervaleve kohore të monitorimit të popullatës në studim .....	68
Tabela 13 Shpërndarja e popullatës studimore sipas efektit anësor “ndjesi lodhjeje” sipas shkallës Likert .....	69
Tabela 14 Shpërndarja e popullatës studimore sipas rritjes së FKA vlerësuar sipas shkallës Likert. ....	70

## Lista e Grafikëve

Grafiku 1 Shpërndarja e shtatzënave sipas kohës në tokolizë dhe MSH-së .....	52
Grafiku 2 Shpërndarja e shtatzënave sipas moshës amtare. ....	54
Grafiku 3 Shpërndarja e popullatës sipas nivelit arsimor. ....	55
Grafiku 4 Shpërndarja e popullatës në studim sipas vlerave të TA në pikun e rënies..	58
Grafiku 5 Shpërndarja e popullatës, efektit anësor “dhimbje koke” shkalla Likert. ....	60
Grafiku 6 Shpërndarja e poullatës sipas efektit anësor “ndjesi nxehje/skuqje” shkalla Likert.....	61
Grafiku 7 Shpërndarja e efektit anesor “ndjesi skuqje/nxehje”, shkalla Likert në intervale monitorimit .....	62
Grafiku 8 Shpërndarja e efektit anësor “ndjesi skuqje/nxehje”, shkalla Likert në intervale të monitorimit.....	63
Grafiku 9 Efekti anësor “dispne“ sipas shkallës Likert .....	65
Grafiku 10 Shpërndarja e popullatës sipas efektit anësor “dispne” sipas shkallës Likert.....	66
Grafiku 11 Efekti anësor “nauze” sipas shkallës Likert e intervaleve monitorimit.....	67
Grafiku 12 Shpërndarja e popullatës studimore sipas efektit anësor “nauze” vlerësuar me shkallën Likert.....	68
Grafiku 13 Shpërndarja e popullatës studimore sipas efektit anësor “ndjesi lodhjeje”. .....	69
Grafiku 14 Shpërndarja e populates studimore sipas rritjes së FKA vlerësuar sipas shkallës Likert.....	71
Grafiku 15 Efekte të ndryshme anësore gjatë tokolizës.....	72



## SHKURTIME

<i>BMI</i>	Indeksi i masës trupore
CTG	Kardiotokografia
DP	Distako placentë
EK	Ekzaminim ekografik
FDA	Food and Drug Administration
FKA	Frekuenca kardiake amtare
HHA	Hipotalamo-hipofizo-adrenal
IC	Incompetenca cervikale
KRF	Kufizim i rritjes fetale
LPK	Lindje para kohe
MgSO <sub>4</sub>	Sulfat Magnesium
MLCK	Myosine Light Chain Kinase
MSH	Moshë shtatzanie
OGUH	Obstetric Gynecologic University Hospital
OBSH	Organizata Botërore e Shëndetësisë
PP	Placenta previa
RhPM	Rupturë e hershme parakohshme e e membranave
RZF	Rrahje të zemrës fetale
SNQ	Sistemi nervor qendror
SUOGJ	Spitali universitar obstetrik gjinekologjik “Koço Gliozheni”
TA	Tension arterial
TAD	Tensioni arterial diastolik
TAS	Tensioni arterial sistolik
TAT	Trombinë Anti Trombinë
TNF	Faktori i Nekrozës Tumorable
VCP	Visciaturë pelvike

## ABSTRAKT

**Hyrje:** Nifedipina është agjenti tokolitik i linjës së parë i përdorur në protokollin e terapisë tokolitike të Spitalit Universitar Obstetrik –Gjinekologjik Koço Gliozheni prej më shumë se 10 vitesh. Ajo ka efekt të mirë tokolitik, më pak efekte të padëshiruara e anësore krahasuar me agjentët e tjerë tokolitik, mënyrë të lehtë aplikimi dhe kosto të ulët. Nifedipina është antagonist i tipit II i kanaleve të kalciumit, që pengon influksin e kalciumit në qelizat miometriale dhe qelizat e tjera duke reduktuar kështu kontraktilitetin muskular. Përdorimi i Nifedipinës mund të shoqërohet me efekte anësore amtare e fetale si rrjedhojë e vetive të saj vazodilatatore. Efektet anësore të nifedipinës mund të bëhen ndonjëherë shkak për ndërprerjen e terapisë tokolitike, lindjen parakohe e për rrjedhojë te porsalindur prematurë dhe gjithë problemet që i detyrohen prematuritetit.

**Objektiva:** Objektivi i këtij studimi është studimi i nifedipinës si agjent tokolitik, investigimi i efekteve anësore të nifedipinës si dhe të përcaktojmë impaktin e monitorimit të profilit të shenjave jetësore amtare e fetale dhe mirëmenaxhimit të efekteve anësore të nifedipinës në mirëqënien amtare e fetale.

**Materiali dhe metoda:** Popullata studimore, 510 paciente, trajtuar në spitalin tonë për rrezik lindje para kohe , nga javë e 22 deri javën 34 të shtatzanisë, gjatë periudhës studimore Qershor 2012-Qershor 2017 ,sipas protokollit të tokolizës me nifedipinë. Të gjitha pacientet u monitoruan për profilin e shenjave jetësore amtare e fetale si dhe për efekte anësore të nifedipinës

**Konkluzione:** Nifedipina është agjent tokolitik efektiv dhe përdorimi i saj si agjent tokolitik është përgjithësisht i sigurt, por përdorimi i nifedipinës mund të shoqërohet me efekte anësore, që mund të behen shkak për ndërprerjen e tokolizës.

Monitorimi i profilit të shenjave jetësore ka mjaft rëndësi për një trajtim të sigurt.

Mirëmenaxhimi i efekteve anësore të nifedipinës në kohën e duhur ka rëndësi për suksesin e terapisë tokolitike dhe mirëqënien feto-amtare.

**Fjalë kyçe:** *nifedipina , efekte anësore, lindje parakohe*

## ABSTRACT

**Background:** Nifedipine is the first line tocolytic agent used in tocolytic protocols of Universitary Obstetric Gynecologic Hospital Koço Gliozheni for more than 10 years. It has a good tocolytic effect, fewer adverse and side effects compared to other tocolytic agents, easy way of administration and low cost.

Nifedipine is a type II calcium channel antagonist that inhibits the influx of calcium into myometrial and other cells and thereby reduces muscles contractility. Nifedipine usage may be associated with maternal and foetal side effects due to its vasodilating properties. Nifedipine side effects may sometimes be the reason of tocolytic treatment interruption, premature labour occurrence, so that premature newborn children and all problems due to prematurity.

**Objectives:** To study nifedipine as a tocolytic agent, to investigate nifedipine side effects and to determine the impact of both vital sign profile monitoring and nifedipine side effects good management to the outcome of both mother and foetus.

**Material and method:** Study population, 510 patients, 22 to 34 weeks of gestation, treated for preterm labour in our hospital according to nifedipine tocolytic protocol. All patients were monitored for vital signs profile of both mother and foetus and nifedipine side effects.

**Conclusions:** Nifedipine is an effective tocolytic agent and its use as a tocolytic agent is generally safe, but nifedipine side effects can happen. They may be the reason of tocolysis treatment disruption.

The vital sign profile monitoring is important for a safe tocolytic treatment.

The good management (observation/detection/treatment) of nifedipine side effects is very important for the success of tocolytic therapy.

**Key words:** *Nifedipine, side effect, premature labour*

### KONSIDERATA TË PËRGJITHSHME

Lindja parakohe është shkaku kryesor i sëmundshmërisë dhe vdekshmërisë neonatale në botë. Proçeset patologjike që çojnë në lindjen parakohe dhe përpjekjet për ta parandaluar lindjen parakohe janë në fokus të kërkimeve obstetrikale.

#### 1.1 Përkufizime

Sipas OBSH, ekspulSIONI ose ekstraksioni i plotë nga trupi i nënës i produktit të konceptimit me peshë së paku 500 gram, i cili pas kësaj shpërndarje, kryen lëvizje respiratore ose shfaq shenja të tjera jete, *“quhet lindje e parakohshme”*. Nëse nuk njihet pesha, merret në konsideratë mosha e shtatzanisë prej së paku 22 javë amenoreje ose gjatësia prej së paku 25 cm në momentin e lindjes.

Lindje e parakohshme quhet çdo lindje që ndodh pas javës së 22-të të shtatzanisë, e një fetusit me peshë mbi 500 g dhe para plotësimit të javës së 37-të të shtatzanisë.

Lindjet parakohe përbëjnë një nga problemet më të rëndësishme në obstetrikë. Vdekshmëria në të porsalindurit me peshë të ulët në lindje është rreth 40 herë më e lartë se sa e fëmijëve të lindur në kohën e duhur dhe me zhvillim të plotë<sup>1</sup>. Dëmtimet e SNQ të fëmijëve të parakohshëm janë rreth 10 herë më të shumta dhe prapambetja mendore 5 herë më e madhe se sa në të porsalindurit e lindur në kohë<sup>1,2</sup>. Difektet e pamjes, dëgjimit, çrregullimet e sferës emocionale, si dhe problemet sociale të të lindurve parakohe, i kalojnë së tepërmi ato të fëmijëve të lindur në mbarimin e shtatzanisë<sup>1,2,3</sup>.

Lindja parakohe është përgjegjëse për 75% të vdekjeve e 50% të sëmundshmërisë neurologjike të fëmijëve dhe sigurisht shoqërohet me kosto të larta afatshkurtra e afatgjata për shërbimin shëndetësor<sup>4</sup>.

Vdekjet dhe sëmundshmëria perinatale nuk janë ngushtësisht të lidhura vetëm me moshën e vogël të shtatzënisë, por edhe me aplikimin ose jo të kortikoterapisë dhe transferimin ose jo në një qendër të kujdesit shëndetsor të nivelit terciar<sup>5</sup>. Parandalimi i lindjes parakohe për 48 orë merr një rëndësi të veçantë pikërisht për të krijuar mundësinë e aplikimit të kortikoterapisë dhe transferimin e gruas shtatzënë në një qendër të shërbimit neonatologjik të përshtatshëm për nevojat e neonatit prematur<sup>5</sup>. Mundësia e mbijetësës, për fëmijë të lindur në javën:

22 të shtatzënisë është 6%

23-të të shtatzënisë është 26%

24-t të shtatzënisë është 55%

25-të të shtatzënisë është 72%.

Mundësitë e mbijetësës pa probleme të zhvillimit afatgjatë janë të vogla<sup>4,5,6</sup>.

Sipas OBSH-së, ndërlikimet e Lindjes parakohe rezultuan në 0,81 milion vdekje në 2015 (1.57 milion në 1990).

## 1.2 Etiopatogjeneza e Lindjes Parakohe

Incidenca e lindjes parakohe në vendet më të zhvilluara ka mbetur konstante prej 3 dekadash, nga 5-10%, ku vihet re një rritje e vogël mbi incidencën e zakonshme në 5 vitet e fundit.

Arsyeja e parë për këtë rritje është se përdorimi i ekografisë për të përcaktuar moshën e shtatzanisë ka çuar në një rritje të numrit të lindjeve përpara javës së 37-të të shtatzënisë.

Arsyeja e dytë përfshin njohjen më të mirë të kufizimit të rritjes fetale.

Arsyeja e tretë për rritjen e lindjeve para kohe është ndryshimi i kufijve kohorë midis abortit dhe lindjes.

Arsyeja e katërt është rritja e shtatzanive gemelare e multiple pasojë e përdorimit më të madh të medikamenteve të induktimit të ovulacionit (Shenker 1981) dhe teknikave të fertilizimit i vitro.

Evidencat klinike dhe laboratorike sugjerojnë që një numër procesesh patologjike mund të çojnë në një rrugë të përbashkët, që rezulton në lindje parakohe. Katër proceset primare janë:

1. **Aktivizimi i aksit hipotalamo-hipofizo-adrenal (HHA) të nënës ose fetusit**
2. **Infeksioni**
3. **Hemorragjia deciduale**
4. **Distensioni uterin patologjik**

### 1.2.1 Aktivizimi i Aksit Hipotalamo-hipofizo-adrenal (HHA)

Aktivizimi prematur i aksit HHA mund të iniciojë lindjen parakohe<sup>7</sup>. Gjendjet e rënduara të stresit fizik apo psikologjik, që mund të aktivizojnë HHA e nënës janë të shoqëruara me një rrezik të lartë për LPK<sup>7</sup>. Aktivizimi prematur i aksit HHA fetal mund të rezultojë nga vaskulopatitë placentare dhe ka një marrëdhënie më të lartë me LPK sesa stresi amtar. *Në një studim, ischemia placentare në gratë të cilat lindën para kohe ishte 7 herë më e shpeshtë se ato që lindën në kohë. Në një tjetër raport, preeklamsia e formës së rëndë, kishte një rrezik 3 herë më të lartë për LPK spontane.*

*Në 25-50% të lindjeve parakohe janë evidentuar vaskulopati uteroplacentare.*

Mekanizmi nëpërmjet të cilit aktivizimi i aksit HHA shkakton LPK përfshin:

- Çlirimin i shtuar i CRH që duket se programon “orën placentare”<sup>7,8</sup>.
- Rritja e sekrecionit të ACTH hipofizar fetal, stimulon prodhimin e estrogjeneve placentare që mund të aktivizojnë miometrin duke iniciuar procesin e lindjes<sup>7</sup>.

**CRH** luan rol si në lindjen në kohë ashtu dhe në lindjen parakohe. CRH çlirohet nga hipotalamusi, por gjatë shtatzanisë, gjenerohet dhe nga trofoblastet korionike dhe placentare, amnioni dhe qelizat deciduale<sup>7</sup>. Ai stimulon sekretimin e ACTH nga hipofiza, i cili më tej gjeneron çlirimin e kortizolit nga surenalja. Në aksin HHA amtar, kortizoli inhibon çlirimin e CRH-hipotalamik dhe ACTH-hipofizar nëpërmjet mekanizmit feed-back negative<sup>7,8</sup>. Në kontrast me këtë, kortizoli stimulon çlirimin e CRH në kompleksin decidua-trofoblast-membrana. CRH nga ana e tij stimulon më tej aksin HHA amtar, duke vendosur një mekanizem feed-back pozitiv.

CRH, gjithashtu, rrit sintezën e prostaglandinave nga amnioni, korioni dhe decidua<sup>8</sup>. Prostaglandinat stimulojnë sintezën e CRH nga kompleksi decidua-trofoblast-membranë, duke krijuar një mekanizem të dytë feed-back pozitiv për sintezën e CRH<sup>8</sup>. Në një shtatzani normale, hipotetizohet se rritja fiziologjike e sekretimit të kortizolit që fillon nga mesi i shtatzanisë, çon në rritje të çlirimit të CRH nga kompleksi decidua-trofoblast-membranë. Efektet e CRH janë të rritura nga një reduktim në plazmën amtare të proteinës lidhëse të CRH afër kohës së përfundimit të shtatzanisë<sup>7,8</sup>.

Siç u tha më lart, rritjet e sintezës së kortizolit adrenal amtar dhe fetal dhe prodhimi i prostaglandinave placentare të induktuara nga CRH i japin shtysë feedback-ut pozitiv që çon në rritje edhe më të madhe të çlirimit të CRH, kortizolit, dhe prostglandinave. Rritja e prostaglandinave çon në shpërthimin e aktivitetit të lindjes. Ka gjithashtu disa të dhëna që CRH ndikon në mënyrë të drejtpërdrejt në miometër<sup>7,8</sup>.

**Estrogenet.** Aktivizimi i aksit HHA mund të çojë në lindje parakohe nëpërmjet një rruge që përfshin estrogenet<sup>9</sup>. Sekretimi i ACTH fetal stimulon sintezën adrenale të dehidro-epiandrosterone sulfatit (DHEA), që konvertohet në 16-hidroksi-DHEA-S në heparin fetal<sup>9</sup>. CRH placentar gjithashtu mund të shtojë prodhimin nga surenalet fetale të DHEA në mënyrë direkte. Placenta i konverton këta prekusore androgjenike në

estron (E1), estradiol (E2) dhe estriol (E3), që aktivizojnë miometrin nga rritja e gap-junctions, receptorëve të oksitocinës, aktivitetit të prostaglandinave dhe enzimave përgjegjëse për kontraksionin e muskujve<sup>9</sup>.

***Roli i fuqishëm klinik i përbërjeve estrogenike u sugjerua nga një studim tek i cilin u mat në dinamik estrioli (E3) i pështymës. Mesatarja e përqëndrimit të tij ishte më e lartë (24-34 javë shtatzëni) në gratë që lindën para kohe sesa të ato që linden në kohë. Tre - katër javë para fillimit të aktivitetit të lindjes tek të dy grupet shfaqej një rritje e ndjeshme e estriolit në pështymë.*** Nevojiten të tjera studime për të përcaktuar rolin e këtij testi në diagnozën dhe menaxhimin e lindjes parakohe. Ky test nuk rekomandohet për monitorimin e grave me rrezik lindje parakohe.

### 1.2.2 Infeksioni

Të dhënat klinike dhe laboratorike tregojnë një lidhje midis lindjes parakohe dhe infeksioneve sistemike apo atyre ashendente të traktit genital<sup>10</sup>. Korioamnioniti klinik edhe ai subklinik janë të dy më të shpeshtë në lindjen parakohe krahasuar me lindjet në kohë dhe hasen në 50% të lindjeve para javës së 30-të të shtatzënisë<sup>10</sup>. Përgjigja inflamatorë , amtare apo fetale, ndaj infeksionit (amniokorionik-decidual) është rruga finale për të shpërthyer aktivitetin e lindjes dhe LPK. Kjo përgjigje karakterizohet nga prezenca e makrofageve të aktivizuar dhe granulociteve, të cilët indukojnë mediatorët e inflamacionit si psh. citokinat (IL-1-6-8 TNF, GC-SF) dhe metaloproteinazat e matriksit<sup>(10,11)</sup>. Nivelet e rritura të mediatorëve të inflamacionit janë demonstruar në likidin amniotik të grave me LPK dhe membrana intakte në marrëdhënie me rezultatet pozitive të kulturës së likidit amniotik dhe membranave fetale.

Përqëndrimet e rritura të tyre janë gjetur në serum, sekrecionet cervikale dhe LA të grave simptomatike ose jo të cilat lindën parakohe. Mediatorët e inflamacionit të prodhuara nga nëna apo fetusit janë të përfshira në LPK me anë të disa rrugëve<sup>10</sup>.

**Citokinat** në mënyrë direkte stimulojnë prodhimin e prostaglandinave E<sub>2</sub> dhe F<sub>2</sub> dhe frenojnë metabolizmin e tyre në kompartmentin amniokorionik-decidual.



Prostaglandinat maturojnë kolumnin dhe shkaktojnë kontraksione uterine në të gjitha moshat e shtatzënisë<sup>11</sup>.

Nëpërmjet rekrutimit dhe aktivizimit të granulociteve, citokinat mund të indukojnë metaloproteinazat e matriksit (kolagenazë, elastazë), që dobësojnë membranat dhe maturojnë kolumnin duke përçarë dhe alteruar matriksin e kolagjeni<sup>12</sup>.

Faktori i nekrozës tumorale (TNF) mund të luaj një rol shtesë meqë mund të indukojë apoptozën (vdekja fiziologjike qelizore)<sup>12</sup>. Nivelet e rritura të TNF dhe apoptozat e rritura janë të shoqëruara me RhPM. Në këtë mënyrë përgjigja inflamatore ndaj infeksionit mund të çojë në LPK dhe RhPM. Në kontrast, prania e baktereve pa përgjigje inflamatore jo gjithmonë mund të çojë në të tilla gjendje.

Përveç faktit të induktimit të përgjigjes inflamatore, bakteret mund të kenë një rol të drejtpërdrejtë në patogenezën e lindjes parakohe. Disa organizma janë të aftë për të prodhuar kolagenaza, elastaza, dhe proteaza të cilat mund të degradojnë membranat fetale. Bakteret prodhojnë fosfolipazë A<sub>2</sub> (që çon në sintezën e prostaglandinave) dhe endotoksina, substanca që stimulojnë kontraksionet uterine dhe mund të shkaktojnë lindjen parakohe<sup>11</sup>.

Diagnoza dhe trajtimi i *bakteriurise asimptomatike, bakteriozes vaginale dhe gonorea* në shtatzanat me rrezik të lartë, duket se redukton rrezikun për LPK. Megjithëse është parë një përqindje e lartë e LPK tek gratë me SBG, klamidia dhe sifilis, trajtimi i infeksioneve të sipërpërmendura ka si qëllim primar parandalimin e transmetimit perinatal apo infeksionin amtar. Ende është evazive nëse antibiotikoterapia në këto raste mund të parandalojë LPK-në.

### 1.2.3 Hemorragjia deciduale

Hemorragjia vaginale si pasojë e hemorragjisë deciduale është e shoqëruar me një rrezik të lartë për LPK si dhe RhPM. ***Në një studim me 341 shtatzana, hemorragjia vaginale në më shumë se një tremujor e rriste shtatë herë rrezikun për RhPM.***

Zhvillimi i RhPM mund të jetë i lidhur me koncentrimet e larta deciduale të faktorit indor, mediatori primar qelizor i hemostazës. Hemorragjia që ndjek distakon e placentës apo placenta previa, bën që faktori indor decidual të kombinohet me faktorin

e VIIa për të aktivizuar faktorin X, i cili nga ana e vet kompleksohet me kofaktorin e tij Va për të gjeneruar trombinën. Trombina lidhet me receptorët e membranës deciduale, që rregullojnë shprehjen e proteazave dhe metaloproteinazave<sup>9,11,12</sup>. Këto substanca degradojnë matriksin ekstraqelizor të membranave fetale, gje që rezulton në RhPM. Progjestina duket se e frenon këtë proces.

Në studime laboratorike, sasi të vogla të trombinës që prodhohen gjatë koagulimit mund të rrisin frekuencën, intensitetin dhe tonusin e kontraksioneve uterine, një efekt që suprimohet nga inhibitorët e trombinës që qarkullojnë në gjak<sup>13</sup>. Trombina duket se vepron me receptorët e aktivizuar të proteazave, duke çuar në aktivizimin e rrugës së phosphatidilinozitolit. Ky mund të jetë një mekanizëm për lindjen parakohe në shtatzaninë e komplikuar nga hemorragjia e paralindjes<sup>13</sup>.

Gjithashtu, aktivizimi i trombinës (i matur nga niveli serik i kompleksit Trombine-Antitrombine III-TAT), është evidentuar në pacientet me LPK. Një studim i kryer me 23 subjekte me moshë shtatzanie nga 24 deri në 32.9 javë, të hospitalizuara për LPK u gjetën vlera të larta domethënëse të TAT në ato gra të cilat lindën brenda 3 javësh, të krahasuara me ato të cilat nuk lindën brenda 3 javësh apo me ato gra që nuk ishin në rrezik për LPK (për të njëjtën moshë shtatzanie)<sup>12,13</sup>. Këto rezultate duhet të vlerësohen përpara se niveli i TAT të përdoret për menaxhimin e shtatzanave.

#### **1.2.4 Distensioni uterin patologjik dhe inkompetenca cervikale**

Shtatzania me shumë fetuse, polihidramnion dhe të tjera shkaqe që çojnë në distension patologjik të uterusit, janë përshkruar si faktorë rreziku për LPK<sup>14</sup>. Rritja e tendosjes miometriale indukon formimin e gap-junctions, up-regulation të receptorëve të oksitocinës, dhe prodhimin e prostaglandinave E<sub>2</sub> dhe F<sub>2</sub> dhe MLCK, duke çuar në ngjarjet kritike të kontraksioneve uterine dhe dilatacionit të columit uterin<sup>14</sup>.

Distensioni i kompartimentit fetal, kontribuon gjithashtu në aktivizimin e miometrit. Citokinat, prostaglandinat, dhe kolagjenazat prodhohen dhe nga tensionimi i shtuar i membranave fetale<sup>15</sup>.

Inkompetenca cervikale çon në dilatacion patologjik dhe/ose shkurtim të qafës së mitrës, i palidhur me lindjen, duke cuar kështu në humbjen e pritshme të shtatzanisë. Ajo mund të shfaqet me ose pa distensionin bashkëegzistues të trupit uterin.

Inkompetenca cervikale që lidhet me faktorë intrinseke të kolumit, është zakonisht një ngjarje e rrallë. Ajo më tepër lidhet me proceset patologjike madhore (stress, infeksioni, hemorragjia ose distensioni uterin) që shfaqen në një periudhe kur uterus normalisht duhet të ishte më pak i ndjeshëm ndaj agjenteve uterotonike<sup>15</sup>. Kjo ndjeshmëri më e pakët ka të bëjë me nivelin e ulët të prostaglandinave, receptoreve të oksitocinës dhe me uljen e numrit të gap-junction<sup>14,15</sup>.

### 1.3 Diagnoza e Lindjes Parakohe

Kuadri klinik i fillimit të lindjes së parakohshme ka katër kritere bazë:

- Shtatzënia ka zhvillim mbi 22 javë dhe me pak se 37 javë.
- Kontraksione uterine të dhimbshme që zgjasin 40-60`` dhe mund të regjistrohen në monitor. Konstatohen të paktën 2 herë/10 min, për 30`.
- Konstatohet zbutja, hollimi ose dilatacioni i kolumit uterin.
- Si rregull membranat janë ende të paplasura.

Të tjera simptoma janë:

- hemorragjia nga rrugët e lindjes,
- shtimi i sekrecioneve vaginale,
- ndjenja e presionit në pjesën e poshtme të abdomenit etj.

Termi “**rrezik për lindje parakohe**” përdoret përgjithësisht kur kemi kontraksione uterine pa dilatacion cervikal.

## 1.4 Parashikimi i Lindjes Parakohe

Lindja parakohe është problemi më i madh obstetrikal dhe neonatal në botën e zhvilluar. Metodatat tradicionale për të parashikuar LPK-në bazohen në:

- Vlerësimin e riskut parësor dhe faktorëve demografikë.
- Vlerësimin e shtatzanës për screening të LPK dhe përcaktimin e riskut aktual.

Në rast risku të lartë ne duhet të **INDIVIDUALIZOJMË KUJDESIN** ndaj gruas shtatzanë.

## 1.5 Tokoliza dhe Tokolitikët

Tokoliza është terapia për trajtimin e lindjes parakohe.

Medikamentet farmakologjike të quajtur **tokolitik** (greqisht *tokos*, lindje e femijes, dhe *lytic*, aftësi për të ndaluar/zgjidhur), në 1959 u njohën për aftësinë e tyre për të ndaluar kontraksionet uterine, kur Hall observoi efektin tokolitik të  $MgSO_4$  (Hall et al, 1959). Më 1961, βagonisti izosuprinë u përshkrua si agjent tokolitik i linjës së parë (Bishop e Woutersz, 1961).

Prania e një game të gjerë agjentesh tokolitikë për përdorim në praktikën klinike tregon për mungesën e një medikamenti të vetëm tokolitik ideal për përdorim.

Qëllimi i parë i tokolizës është ulja e intensitetit e frekuencës së kontraksioneve uterine deri në ndalimin e tyre për të parandaluar lindjen parakohe dhe për të krijuar mundësinë e aplikimit të kortikoterapisë, neuroprotektorëve dhe transfertën e shtatzanës në spital të nivelit terciar dhe për të krijuar mundësinë e një asistence mjekësore më të përshtatshme për posalindurin<sup>16,17</sup>. Sigurisht arritja e këtyre objektivave na bën më ambiciozë për të pretenduar trajtimin e plotë, ndalimin e LPK-së.

Suksesi i terapisë tokolitike ka një rëndësi të madhe në miëqenien psiko-fizike të të porsalindurit, nënës së re, çiftit, familjes dhe shoqërisë.

Trajtimet e mëparshme konservative si regjim shtrati nuk kanë rezultuar efektive në pengimin e progresit të rrezikut të lindjes në LP (Sosa et al, 2004).

Përshkruhen pesë klasa të medikamenteve tokolitike:

- Betamimetket
- βbllokuesit (bllokuesit e kanaleve të kalciumit)
- Antagonistet e receptoreve të oksitocinës
- Antiinflamatorët josteroid
- $MgSO_4$  (sulfati i magnezit)

Antagonistët e receptorëve të oksitocinës (*Atosiban*), zhvilluar specifikisht për përdorim si tokolitik dhe bllokuesit e kanaleve të kalciumit (*Nifedipinë*) janë më të përdorurit në praktikën klinike.

### **βAgonistët**

βagonistët, si **ritodrina**, reduktojnë sensitivitetin ndaj kalçiumit dhe përqëndrimin të kalçiumit brendaqelizor, duke shkaktuar kështu relaksim të miometrit<sup>18</sup>.

Megjithëse βagonistet u kanë liçensuar për trajtimin e lindjes parakohe, ata rrallë përdoren sot për arsye të profilit të efekteve anësore:

- Hipotension
- Palpitacione
- Tremor
- Takikardia
- Edema pulmonare
- Ischemia miokardiale
- Hiperglicemia <sup>18</sup>

Kundërrindikacionet në përdorimin janë:

- Sëmundje kardiake amtare
- Diabet i pakontrolluar

Krahasuar me placebo, βagonistët kanë treguar se reduktojnë incidencën e lindjeve brenda 48 oreve<sup>18</sup> por nuk është provuar të jenë superior ndaj tokolitikeve të tjerë në parandalimin e lindjes parakohe<sup>18</sup>.

Agonisti i β<sub>2</sub>-receptoreve, **terbutalina** tashmë nuk rekomandohet për trajtimin e lindjes se parakohshme si rrjedhojë e këtyre efekteve anësore serioze (U.S. FDA 2011), megjithatë akoma përdoret për trajtimin e urgjencës të hiperstimulimit uterin intrapartum të shoqëruar me bradikardi fetale.

### **Blokuesit e kanaleve të kalçiumit**

Blokuesit e kanaleve të kalçiumit reduktojnë kalçiumin intraqelizor duke bllokuar transportin transmembranor të kalçiumit, për rrjedhojë pakësojnë kontraktilitetin e miometrit. Nifedipina , agjenti tokolitik i studimit tone shtjellohet në mënyrë të detajuar gjatë këtij studimi.

### **Antagonistët e receptorëve të oksitocinës (Atosibani)**

Atosiban është inhibitor i hormoneve oksitocinë e vazopresinë; përdoret si tokolitik për të parandaluar lindjen e parakohshme<sup>19</sup>.

Formula e tij është zhvilluar nga Ferring Farmaceutik –s ne Suedi dhe raportimi impare ne literature eshte ne vitin 1985.

Rruga e aplikimit: intravenoze

Efektet e mundshme anesore mund të jene:

Dhimbje koke, lodhje, ndjesi të nxehti, të vjella, takikardia, hipotension arterial, reaksion në vendin e injeksionit, hiperglicemia, ethe, pagjumësi, rash, hemorragji postpartum. Kundërindikacionet janë:

- Sepsis
- Korioamnionitis
- Hemorragji antepartum
- Preeklampsia dhe eklampdsia<sup>19,20</sup>

### **Anti inflamatorët josteroid**

Antiinflamatori josteroid Indometacin përdoret si tokolitik i preferuar veçanërisht në lindjet e parakohshme që shoqërohen me polihidramnion.

Koha e përdorimit të këtij tokolitiku është deri javen e 32-të të shtatzanisë (për shkak të problemeve që krijon në lidhje me mbylljen e duktusit arterioz fetal)<sup>20</sup>. Dihet tashmë se përdorimi i antiinflamatoreve josteroid si indometacina gjatë tremujorit të tretë të shtatzënise mund të shkaktojë:

### **Efekte anësore fetale**

- Oligohydramnion
- Konstrikcion të duktusit arterioz të fetusit
- Probleme të mbylljes duktale të neonatit prematur
- Enterokolit nekrotizant
- Hemorragji intraventrikulare (Koren et al, 2006; Sood et al, 2011; Soraisham et al, 2010).

### **Efekte anësore amtare:**

- Refluks ezofageal
- Të vjella
- Gastrit

### **Kundërindikacion aplikimi si tokolitik**

- Çrregullime të trombociteve e të kohës së hemorragjisë
- Sëmundje hepatike
- Sëmundje renale
- Kolit ulçerativ
- Astma

### **Nitroglicerina transdermale**

Nitroglicerina transdermale është sugjeruar për trajtimin e lindjes parakohe, referohet se ka rezultuar me efikasitet të ngjashëm me ritodrinën, por të dhënat për sa i përket profilit të shenjave anësore janë ende të kufizuar<sup>21,22</sup>.

### **MgSO<sub>4</sub>**

MgSO<sub>4</sub> përdoret si agjent tokolitik pasi inhibon kontraksionet miometrale<sup>21,23</sup>, megjithatë ka të dhëna të pakta që të tregojnë për reduktim domethënës të lindjes së parakohshme apo përmirësim të mirëqënies perinatale (Doyle et al, 2009). Për rrjedhojë MgSO<sub>4</sub> përgjithësisht nuk përdoret më si agjent tokolitik në Europë. Tashmë përdorimi i MgSO<sub>4</sub> para javës së 32-të të shtatzënisë, kur pritet që lindja të ndodhë



brenda 24 orëve, i detyrohet efektit të tij si neuroprotector dhe impaktit të tij pozitiv në reduktimin e incidencës e ashpërsisë të paralizës cerebrale. Efekte anësore amtare:

- Flushing
- Diaphoresis
- Nauzea
- Humbja e refleksit të tendineve të thella
- Detres respirator
- Arrest kardiak
- Supresion i FK, kontraktilitetit dhe presionit sistolik të ventrikulit të majtë kur përdoret me kalçiblokuesit.
- Bllokadë neuromuskulare kur përdoret me kalçiblokuesit.

Efekt anësor neonatal është depresion neonatal.

Kunderindikacion përdorimi është miastenia gravis.

### **Kundërindikacion për terapi tokolitike**

- Korioamnioniti, sepsis
- Hemorragji e rëndësishme antepartum si hemorragji vaginale aktive, Distako Placentare.
- Dilatacion cervikal i avancuar
- CTG anormale sugjeruese për gjendje të pasigurtë fetale
- Insuficiencë placentare
- Preeklampsi dhe eklampsia
- Malformacion kromozomal kongenital letal
- Alergji amtare ndaj agjentëve tokolitik specifik ose kur agjentë tokolitikë të caktuar janë të kundërindikuar të aplikohen në raste semundjesh të caktuara (βagonistet nuk duhet të jepen në rastet me sëmundje kardiake)

### **Kundërindikacione relative për tokolizë**

Në disa raste, megjithëse kemi kunderindikacione relative, mund të jetë e arsyeshme të përdorim tokolitik kur peshimi i rreziqeve dhe përfitimeve anon nga përfitimet. Kështu mund të përmendim:

- RhPM, kur nuk kemi infeksion intrauterin. Megjithatë mund të jetë e vështirë të përjashtosh praninë e infeksionit në mënyre të sigurtë.
- KRF
- Semundje hepatike ose renale.
- Hemorragji vaginale në sasi të paket si rezultat i PP-së.

### QËLLIMI I STUDIMIT

#### 2.1 Objektivi parësor i studimit

Studimi i efekteve anësore të nifedipinës si dhe profilit të shenjave jetësore gjatë përdorimit të nifedipinës si agjent medikamentoz dhe tokolitik.

#### 2.2 Qëllimi i studimit

Qëllimi kryesor i studimit është vlerësimi i efektivitetit dhe sigurisë së nifedipinës gjatë përdorimit si tokolitik.

- Vlerësimi i efekteve anësore të nifedipinës, të përdorur si agjent medikamentoz tokolitik, pasi jo rrallë janë bërë shkak për skepticizëm në lidhje me përdorimin e saj në tokolizë, dozën e përdorur dhe vazhdimin e tokolizës.
- Studimi i efektivitetit e sigurisë së përdorimit të nifedipinës si agjent tokolitik është i rëndësishëm për të kryer terapi tokolitike të suksesshme dhe për të mundësuar mirëqenie psikofizike sa më optimale të mundshme për nënat, fëmijët, familjen dhe shoqërinë.

*Profili farmakologjik i nifedipinës dhe mungesa e studimeve të përshtatshme, të mirëkontrolluara dhe të shtrira në kohë në lidhje me efektet e saj amtaro-fetale gjatë përdorimit si agjent medikamentoz tokolitik krijon një lloj skepticizmi jo vetëm në shtatzëna të pasqaruara, por edhe në mjekë e personelin e infermieror që mund të mos kenë njohjen e përshtatshme të përdorimit të saj si agjent tokolitik dhe dinamikës së profilit të shenjave jetësore e efekteve anësore të saj gjatë terapisë tokolitike.*

Për të realizuar qëllimin e këtij studimi janë të rëndësishëm:

1. Studimi i nifedipinës si agjent tokolitik.
2. Studimi i efekteve anësore të nifedipinës gjatë terapisë tokolitike.
3. Studimi i profilit të shenjave jetësore gjatë terapisë tokolitike me nifedipinë.
4. Studimi i impaktit të monitorimit të profilit të shenjave jetësore dhe efekteve anësore të nifedipinës në trajtimin e sigurt të LP-së.
5. Studimi i impaktit të mirëmenaxhimit të efekteve anësore të nifedipinës në suksesin e terapisë tokolitike.

### **2.3 Rezultate të pritshme**

1. Përdorimi i nifedipinës si agjent medikamentoz tokolitik është përgjithësisht i efektshëm dhe i sigurt.
2. Efektet e saj vazodilatatore bëjnë që përdorimi i nifedipinës të shoqërohet me ndryshime të profilit të shenjave jetësore, por edhe me efekte anësore. Monitorimi i parametrevë vitale fetu - amtare është i domosdoshëm për një trajtim të sigurt e të suksesshem.
3. Këshillimet e nënës për efektet anësore dhe mënyrat e menaxhimit të tyre janë të një rëndësie të veçantë për suksesin e trajtimit.
4. Mbështetja psikologjike e përdorimi i terapisë me likide, i zbut efektet anësore të nifedipinës, dhe kanë impakt pozitiv në suksesin e terapisë tokolitike me nifedipinë.
5. Parandalimi, evidentimi në kohën e duhur e trajtimi i efekteve anësore të nifedipinës gjatë terapisë tokolitike ka impakt pozitiv në trajtimin e LP dhe sigurisht ka një impakt shumë të rëndësishëm pozitiv në mirëqenien psiko-fizike të të porsalindurit, nënës së re e shoqërisë.

## 2.4 Pyetje kërkimore

- A është nifedipina një agjent tokolitik i efektshëm dhe i sigurt?
- Efektet anësore të nifedipinës e bëjnë të pasigurt përdorimin e saj si agjent medikamentoz tokolitik?
- Parandalimi, evidentimi dhe trajtimi i efekteve anësore të nifedipinës çfarë impakti mund të ketë në vazhdimin dhe suksesin e terapisë tokolitike?
- Monitorimi i parametrave vital feto-amtar (TA, FKA, RZF) në mënyrë periodike të parapërcaktuar, sqarimi i pacientes për rëndësinë e terapisë tokolitike, por edhe për efektet anësore të mundshme dhe mënyrat e parandalimit dhe menaxhimit të tyre a kanë rëndësi për një trajtim të sigurt e të suksesshëm? Suksesi i terapisë tokolitike ka një rëndësi të madhe në mirëqenien psiko-fizike të të porsalindurit, nënës së re, çiftit, familjes e shoqërisë. Impakt shumë të rëndësishëm në suksesin e terapisë tokolitike ka padyshim mosndërprerja e saj për arsye të efekteve anësore.
- Parandalimi, evidentimi në kohën e duhur e trajtimi i efekteve anësore të nifedipinës gjatë terapisë tokolitike çfarë impakti kanë në trajtimin e LP ?
- Terapia e suksesshme dhe e sigurt tokolitike çfarë impakti ka në mirëqenien psiko-fizike të të porsalindurit, nënës së re dhe shoqërisë?

### Parandalimi i Lindjes së Parakohshme me Agjentin Tokolitik Nifedipinë

Efektiviteti i mirë i nifedipinës si agjent tokolitik, efektet anësore më të pakta e më të lehta se të tokolitikëve, mënyra e lehtë e aplikimit dhe kostoja e ulët, e kanë bërë nifedipinën agjentin tokolitik të zgjedhur të linjës së parë , prej më shumë se 10 vitesh në SUOGJ “Koço Gliozheni” Tiranë, ku është kryer edhe ky studim.

Gjatë periudhës së studimit, shtatzanat e hospitalizuara e trajtuara pranë Shërbimit të Patologjisë së Shtatzënisë për LPK , janë trajtuar me Nifedipinë (Adalat) 10 mg, tableta orale ,sipas protokollit për parandalimin e lindjes parakohe.

Trajtimi i lindjes parakohe nënkupton përdorimin e terapisë tokolitike për të ulur intensitetin, shpeshtësinë, deri ndalim të kontraksioneve uterine dhe aplikimin e kortikoterapisë <sup>6</sup> për të parapërgatitur pulmonet fetale në rast se do të kemi lindje parakohe. Në raste kur mendohet se lindja do të ndodhë brenda 24 orëve aplikohet edhe neuroprotektori (MgSO<sub>4</sub>)<sup>24</sup>.

#### 3. 1 Protokollin e terapisë tokolitike me Nifedipinë

Një tabletë orale nifedipinë 10 mg çdo 20 min (3 doza)

Një tabletë orale nifedipinë 10 mg çdo 4 orë, pra 6x1 tablete nifedipinë (48 orë)

Një tabletë orale nifedipinë 10 mg çdo 6 orë në vazhdim.

#### 3. 2 Protokollin e Kortikoterapisë

Protokollin me Betametason (12 mg çdo 24 ore/IM 2 doza) ose Deksametason (6 mg /im çdo 12 orë, 4 doza) .

Rikujtesa e kortikoterapisë po të nevojitet bëhet 14 ditë pas dozës së fundit të aplikuar, me një aplikim intramuskular p.sh. të 12 mg Betametason.

Studime të kryera në botë psh. ai kryer nga Koenen kanë treguar se dy ditë pas aplikimit të kortikoterapisë mund të ndodhi supresioni i ritmit diurnal fetal. Ditën e

dytë pas aplikimit të kortikoterapisë mund të gjejnë reduktim të varibilitetit të rrahjeve të zemrës së bebit dhe të levizjeve fetale mbasdite ose në darkë ,por jo në mëngjes, ndaj rekomandohet që këto ekaminime të kryhen në mëngjes.

### **3.3 Profili farmakologjik dhe mekanizmi i veprimit të i Nifedipinës**

Formula e Nifedipinës u zhvillua nga kompania farmaceutike Bayer në 1970.

Efekti tokolitik i nifedipinës u zbulua fillimisht në vitin 1970.

Nifedipina është agjent medikamentoz i llojit antagonist i tipit 2 të kanaleve të kalçiumit , dihidropiridine, që frenon transportin transmembranor të kalçiumit duke ulur në këtë mënyrë përqendrimin intracelular të tij, që rezulton në një ulje të kontraktilitetit<sup>25</sup>.

Nifedipina vepron në mënyrë specifike në kanalet L të kalçiumit, por ka edhe veprim jospecifik në kanalet voltazh dependente të kalçiumit<sup>25</sup>. Densiteti i kanaleve nuk influencohet nga koha e trajtimit me nifedipinë, ndaj nuk ka takifilaksi apo simptoma të “terheqjes” kur ndërpritet mjekimi. Vazodilatacioni sistemik dhe i vazave pulmonare, si edhe mungesa e takifilaksisë e ka bërë nifedipinën shumë popullore në trajtimin e HTA akute dhe kronik dhe të angina pectoris<sup>1</sup>. Nifedipina vepron gjithashtu si antimineralokortikoid<sup>25</sup>.

Nifedipina ka efekte vaskulare dhe kardiake. Ajo shkakton vazodilatacion dhe ka efekt inotrop e kronotrop negativ, duke depresuar zemrën<sup>25,26</sup>. Baroreceptorët perceptojnë ndryshimet dhe rezultati është një rritje reflektore e tonusit simpatik që rezulton indirekt në stimulim kardiak që kompenson efektin inotrop e kronotrop negativ të nifedipinës në zemër. Këto mekanizma janë në bazë të efekteve anësore të nifedipinës gjatë tokolizës<sup>25,26</sup>.

Nifedipina duhet aplikuar në rrugë orale (rruga sublinguale është e rrezikshme meqënëse janë raportuar raste me ishemi, infarkte cerebrale, infarkte miokardiale, bllok kardiak e vdekje<sup>27</sup>.

Nifedipina rekomandohet të aplikohet 90 minuta në distancë nga ushqimi.

### 3.3.1 Farmakodinamika e Nifedipinës

Piku plazmatik i nifedipinës arrihet 45 deri 60 minuta pas aplikimit oral ( 38,6ng/ml te shtatzanat, tek joshtatzanat do te ishte73,48ng/ml)<sup>26</sup>.

Gjysmëjeta e saj plazmatike është 1,3- 2 orë te shtatzanat (te joshtatzanat do të ishte 3,43 orë)<sup>26</sup>.

Metabolizmi i nifedipinës është gastrointestinal e hepatic.

Ekskretimi i nifedipinës më shumë se 50% bëhet me veshka, ekskretimi biliar është 5-15%.

Lidhja me proteinat është 92-98%.

Biodisponibiliteti i saj është 45- 56%<sup>25,26,27</sup>.

Nifedipina klasifikohet si medikament i kategorisë C për përdorim në shtatzani nga FDA ( studimet në kafshë tregojnë për efekte anësore fetale, por mungojnë studime të përshtatashme të mirëkontrolluara në njerëz për të dëshmuar efektet anësore në njerëz, ndaj për efektet pozitive të kërkuara lejohet përdorimi në shtatzani.). Natyrisht dozat e medikamentit të lejuara për përdorim në njerëz janë shumë më të ulta se ato që përdoren për studime në kafshë<sup>28</sup>.

Nifedipina dihet se përdoret për të menaxhuar anginën ( vecanerisht anginën Prinzmetal), tensionin e lartë arterial, fenomenin Raynaud, përdoret për të trajtuar rastet me tension të lartë ( të ashpër ) në shtatzani si dhe për të parandaluar lindjen parakohe.

### 3.3.2 Doza dhe rruga e administrimit të rekomanduar për aplikimin e Nifedipinës

Duhet pasur parasysh se nifedipina duhet përdorur në rruge orale<sup>26,27</sup> e jo më shumë se 160 mg në 24 orë.



### 3.3.3 Ndikimi i Nifedipinës në farmakodinamikën e medikamenteve të tjera

Nifedipina rrit fluksin e gjakut në hepar ndaj ka ndikim në farmakodinamikën e medikamenteve të tjera nëse perdoren njëkohësisht me të (fenitoinë, digoksinë , teofilinë etj)

**Nifedipina është në listën e medikamenteve esenciale të Organizatës Botërore të Shëndetësisë [WHO].**

### 3.4 Kujdesi gjatë përdorimit të Nifedipinës me medikamente të tjera

**Nifedipina** dhe **MgSO<sub>4</sub>** kanë kundërindikacion relativ<sup>3,28,29</sup> për t'u përdorur njëkohësisht për arsye të hipotensionit të rëndë që mund të shkaktojnë, dobësisë neuromuskulare apo arrestit kardiak. Përdorimi i njëkohshëm me MgSO<sub>4</sub> shoqërohet me ulje të ritmit kardiak, kontraktilitetit të zemrës dhe presionit sistolik të ventrikulit të majtë.

Gjatë punës spitalore, është rastisur të observohen raste kur “padashur” janë përdorur njëkohësisht Nifedipina e MgSO<sub>4</sub> (si neuroprotector), fatmirësisht nuk janë hasur asnjëherë probleme.

Gjithsesi në raste të përdorimit të njëkohshëm të Nifedipinës dhe MgSO<sub>4</sub>, duhet pasur parasysh aplikimi i 1g kalçium glukonat<sup>3,28,29</sup>.

Përdorimi i njëkohshëm i **nifedipinës** me **indometacinë** dhe mbingarkesë likidesh (>3000÷ 4000cc) mund të rrisi rrezikun për Edemë Pulmonare.

### 3.5 Efektet anësore të Nifedipinës si agjent tokolitik

Në këtë studim jemi të interesuar dhe kemi studiuar efekte anësore të nifedipinës të përdorur si agjent medikamentoz tokolitik për parandalimin e lindjes parakohe (22-34 javë).

Studimet e kryera dhe eksperiencia e shtrirë në kohë kanë dëshmuar se nifedipina është tokolitik efektiv<sup>27,28,29,30</sup>. Frenimi i kontraktilitetit të qelizave miometriale është sigurisht në bazë të mekanizmit të saj të veprimit, por nifedipina ka padiskutim veti

vazoaktive e për rrjedhojë edhe efekte anësore. Efektet anësore të nifedipinës në fakt, janë më të pakta e më të lehta se të tokolitikëve të tjerë<sup>28</sup>. Gjithsesi, parandalimi, evidentimi dhe trajtimi i tyre janë shumë të rëndësishëm për një terapi tokolitike të suksesshme që na mundëson parandalimin e lindjes parakohe dhe aplikimin e medikamenteve të domosdoshme për një mirëqenie më të mire feto-antare (kortikoterapia, neuroprotektorët).

Efektet anësore të mundshme të nifedipinës si agjent tokolitik janë:

- Takikardia antare
- Hipotensioni arterial
- Takikardia fetale
- Dhimbje koke
- Ndjesi dobesie trupore
- Dispne
- Marrje mendsh
- Skuqje/nxehtësi
- Çrregullime të gjumit
- Edema periferike
- Ndjesi lodhje
- Dermatit
- EPA
- Ankthi/frika

### **3.6 Kundërindikacione të tokolizës me Nifedipinë**

Terapia tokolitike nuk është aplikuar vetëm në rastet:

- Alergji nga nifedipina
- Infeksion intrauterin
- Vuajtje fetale intrauterine
- Distako placentare (DP)
- Dilatacion i avancuar (dilatacion me shumë se 5 cm)

## **3.7 Vlerësimi i Profilit të Shenjave Jetësore dhe efektet anësore të Nifedipinës gjatë tokolizës**

### **3.7.1 Tensioni Arterial Amtar, rënia e Tensionit Arterial, Hipotensioni Arterial i shkaktuar nga Nifedipina**

Nifedipina duke bllokuar transportin transmembranor të kalçiumit, ul përqëndrimin e tij intracelular, duke shkaktuar rënie të kontraktilitetit të qelizave miometriale<sup>25</sup>. Kjo rënie kontraktiliteti sigurisht bën që të ulet kontraktiliteti i uterusit e për rrjedhojë ka efekt tokolitik, por gjithashtu ulet kontraktiliteti i vazave periferike, duke çuar në vazodilatacion e për rrjedhojë në rënie të Tensionit Arterial<sup>25</sup>. E vërteta është se rënia e Tensionit Arterial Amtar është konsiderueshëm më e vogël të shtatzanat që trajtohen me terapi tokolitike se sa në ato që përdorin nifedipinën për efektet e saj hipotensive gjatë hipertensionit në shtatzëni, madje rënia e Tensionit Arterial është më e vogël së rënia e tensionit në shtatzanat jashtë shtatzanisë<sup>28,29</sup>. Natyrisht në rastet e hipertensionit të shtatzanisë, kalimi nga vazokonstriksion në vazodilatacion në sajë të vetive vazoaktive të adalatit, bën që efekti hipotensiv të jetë më i fuqishëm<sup>29</sup>.

Gjysma e parë e shtatzanisë shoqërohet me rënie të Tensionit Arterial në mënyrë fiziologjike, por gjysma e dytë e shtatzanisë po fiziologjikisht shoqërohet me rritje të tensionit arterial amtar duke arritur në fund të shtatzanisë vlerat e periudhës para shtatzanisë<sup>3</sup>. Këto ndryshime fiziologjike kanë sigurisht rolin e tyre në ndryshimet më të moderuara të vlerave të Tensionit Arterial Amtar gjatë përdorimit të Nifedipinës si tokolitik. Rënia e Tensionit Arterial amtar gjatë terapisë tokolitike përgjithsisht është afërsisht 20mmHg, por ndryshimi i Tensionit Arterial me 20 mmHg, në thelb, për shtatzanën që po përjeton ndryshimet e TA është hipotension arterial, ndaj shoqërohet me simptomatikën e efektet anësore përkatëse.

Tensioni Arterial rregullohet nga sistemi nervor autonom, që përdor një rrjet të ndërlikuar receptoresh, nervash e hormonesh për të ekuilibruatr efektet e Sistemit Nervor Simpatik që tenton të rrisë tensionin dhe Sistemit Nervor Parasimpatik që e ul tensionin arterial. Aftësitë kompensatore të shpejta të Sistemit Nervor Autonom

(SNA), bëjnë të mundur që njerëzit normal të ruajnë TA të pranueshëm gjatë aktiviteteve të ndryshme por edhe gjatë gjendjeve të alteruara shëndetsore.

Nifedipina ka efekte vaskulare dhe kardiake. Ajo shkakton vazodilatacion dhe ka efekt inotrop e kronotrop negativ, duke depresuar kështu muskulin kardiak. Baroreceptorët perceptojnë ndryshimet dhe rezultati është një rritje reflektore e tonusit simpatik që rezulton indirekt në stimulim kardiak që kompenson efektin inotrop e kronotrop negativ të nifedipinës në zemër. Këto mekanizma janë në bazë të efekteve anësore të nifedipinës gjatë tokolizës<sup>27,29,30</sup>.

Duhet patur parasysh se piku plazmatik e gjysëmjeta plazmatike e Nifedipinës tek shtatzanat janë me të ulëat se jashtë shtatzanisë<sup>26</sup>. Kjo shpjegon faktin pse renia e TA pas përdorimit të Nifedipinës të shtatzanat normale është më e butë se jashtë shtatzanisë.

TA amtar sistolik edhe diastolik (TAS dhe TAD), u vërejt se fillonin të binin 10 minuta pas fillimit të trajtimit me nifedipinë<sup>26</sup>.

Vlerat me të ulta të tyre u hasën 2-3 orë pas fillimit të trajtimit<sup>26</sup>, natyrisht kjo përkon me faktin që piku plazmatik i Nifedipinës arrihet 45÷60 minuta pas aplikimit oral<sup>26,30</sup>, e përveç kësaj fillimi i terapise tokolitike konsiston në 3 tableta adalat 10mg të marra çdo 20 minuta. Dymbëdhjetë orë pas fillimit të trajtimit vlerat e Tensionit Amtar Sistolik e Diastolik arrinin në një nivel plato. Hipotension Arterial u konsideruan vlerat e tensionit < 90/60 mmHg.

### **3.7.2 Rritja e Frekuencës Kardiake Amtare dhe Takikardia Amtare gjatë tokolizës**

Rritja e Frekuencës Kardiake Amtare (FKA) është reagim kompensator (rritet si rrjedhojë e rritjes reflektore të tonusit të sistemit nervor simpatik bashkë me vëllimin goditës kardiak, fluksin e gjakut në hepar e veshka) i organizmit ndaj Hipotensionit Arterial të shkaktuar nga Nifedipina<sup>25,26</sup>.

FKA zakonisht fillon të rritet 15-20 minuta pas fillimit të aplikimit të Nifedipinës dhe arrin vlerat më të larta 1-2 orë pas fillimit të trajtimit. Më pas, Frekuenca Kardiake Amtare fillon të bjerë, për të arritur vlerat plato afërsisht 12 orë pas fillimit të tokolizës.

Rritja e FKA (rëndësi ka ndryshimi relativ i vlerave) bën që pacientet të shfaqin simptoma të variueshme në intensitet, të tipit: ndjesi e takikardisë amtare, vështirësi e lehtë në frymëmarrje, ndjesi pafuqie etj. Disa nga shtatzanat pasi marrin sqarimin që gjithçka po ndodh është brenda pritshmërive tona dhe mund të menaxhohet mirë duke bashkëpunuar e normalizohet pas disa orësh, nuk kanë nevojë për më shumë se terapia me likide. Disa prej shtatzanave mund të kenë nevojë të asistohen me atenolol 25 mg. Kur rritja e FKA arriti vlerat 120-140 rrahje/min në periudhën e pikut të rrijës, shtatzanat mund të përjetojnë simptoma të intensitetit mesatar (nivel 2 të shkallës Likert) të tipit: ndjesi e rrahjes së shpeshtë të zemrës, frikë, ankth, dispne të intensitetit mesatar, ndjesi pafuqie etj. Të gjitha këto paciente duhet të sqarohen në detaje për situatën klinike, mundësitë, risqet, alternativat e menaxhimit të situatës, mbështeten psikologjikisht dhe t`ju aplikohen likide e atenolol (25 mg çdo 12 orë). Shtatë nga gratë në studim kishin regurgitacion mitral të gradës së parë. Ritmi kardiak në të gjithë rastet me takikardi fetale ishte sistolik. Në disa raste përjetohej palpitacionet.

### **3.7.3 Rrahjet e Zemrës Fetale dhe Takikardia Fetale**

Rritja e linjës bazë të Rrahjeve të Zemrës Fetale ( RZF) është rrjedhojë e Hipotensionit dhe Frekuencës së rritur Kardiace Amtare. RZF-të arrijnë zakonisht vlerat e tyre më të larta 1-2 orë pas fillimit të trajtimit me nifedipinë. Takikardi fetale konsiderohen RZF >180 rrahje/minutë. RZF rikthehen në vlerat e linjës bazë, përgjithësisht pas 3-4 orësh. Gjithsesi është për t`u patur parasysh se RZF-të janë fiziologjikisht më të larta të fetuset premature se të ata në term, rritja e RZF-ve është reale, por jo aq domethënëse si rritja e Frekuences Kardiace Amtare dhe Rënia e TA Amtar<sup>30,31</sup>. Të dhënat tona përkonin me të dhënat e literaturës.

### 3.7.4 Dhimbja e kokës

Dhimbja e kokës është rrjedhojë e ndryshimit të TA të perceptuar nga receptorët përkatës. Dhimbja e kokës shfaqet përgjithësisht 1-2 orë pas fillimit të aplikimit të Nifedipinës orale<sup>29,30,31</sup>. Zakonisht zgjat 12-24 orë.

Pacientëve duhet t'u rekomandohet të përdorin likide, kështu përjetohej me rrallë dhimbje koke, dhe shfaqet në intensitet të dobët në mesatar, lehtësisht të trajtueshme me 1 ose 2 tableta paracetamol 500 mg.

Për t'u theksuar është fakti që ka subjektivizëm në përcaktimin e intensitetit të dhimbjes së kokës, kjo është veçanërisht e qartë në rastet e shtatzanave që fillimisht deshën të ndërpresin apo ndërprejnë terapinë për arsye të këtij shqetesimi, e pasi u sqaruan për rëndësinë e vazhdimit të tokolizës për mirëqënien fetale, por edhe për faktin që efektet anësore janë të mundshme të shfaqen ashtu si është e vërtetë që me këshillimet përkatëse mund të lehtësohen e trajtohen plotësisht, ndryshuan qëndrimin madje dhe intensitetin e referuar të efektit anësor.

Pas këshillimit efekti anësor (dhimbja e kokës) përjetohej me intensitet më të lehtë në të njëjtën shtatzanë dhe me të njëjtën dozë medikamenti. Situata menaxhohej fare mirë me shtesën në likide dhe 1 apo 2 tableta paracetamol 500 mg.

Eksperiencia na ka treguar se efektet anësore përjetohej më mirë, më lehtë dhe menaxhohen pa u bërë shkak për ndërprerje të tokolizës, nëse shtatzana me risk për LPK sqarohet paraprakisht për pritshmërinë e menaxhimit të tyre.

### 3.7.5 Dispnea vështirësia në frymëmarrje

Vështirësia në frymëmarrje është hasur përgjithësisht në formë të lehtë, dhe kryesisht shoqëron rritjen e FKA (haset kur  $FKA > 105$  Rrahje Zemre/min)<sup>29,30,31</sup>. Meqënëse në praktiken klinike termi i përdorur është "dispne" do të përdor këtë term praktik gjatë studimit.

Observacioni dhe monitorimi i kujdesshëm, mbështetja psikologjike, me likide apo përdorimi i atenololit kur është i nevojshëm përgjithësisht rezultojnë në menaxhim të mirë dhe të suksesshëm të situatave të paraqitura dhe për rrjedhojë në terapi të suksesshme tokolitike e mirëqenie psikofizike feto-antare.

### **3.7.6 Ankthi dhe frika**

Ankthi dhe frika shfaqen si shoqëruese të dispnesë me intensitet mesatar e të lartë . Ankthi shfaqet 1-2 orë pas aplikimit e mund të zgjasë 12-24 orë. Përgjithësisht menaxhohet mirë me mbështetje psikologjike, përdorim të likideve apo atenolol.

### **3.7.7 Dermatiti**

Gjatë studimit tonë kemi patur dy raste me dermatit ( te një paciente u shfaq në pjesët palmare të duarve, tek pacientia e dytë në krahë e këmbë).

Dermatiti fillonte 5-6 orë pas fillimit të aplikimit të Nifedipinës e persistonte deri në përfundim të trajtimit me Nifedipinë.

### **3.7.8 Ndjesi skuqje/nxehtësie (flushing)**

Pacientet që përdorin Nifedipinë si terapi tokoitike, mund të kenë ndjesi nxehtësie<sup>31</sup> dhe skuqje kryesisht në fytyrë. Ky shqetësim shfaqej afro 2 orë pas fillimit të trajtimit dhe vazhdonte të persistonte gjatë trajtimit. Ndjesia e skuqjes fillonte me intensitet të lehtë e pas afro 6 orësh bëhej me intensitet mesatar.

### **3.7.9 Ndjesi pafuqie dhe lodhje**

Në pacientet që përdorin Nifedipinë për tokoliizë, ndjesia e pafuqisë apo lodhjes fillon të shfaqet rreth 3 orë pas aplikimit të Nifedipinës e vazhdon rreth 48 orë.

Mbështetja psikologjike, likidoterapia, përdorimi i çajit të xhinxherit kanë impakt mjaft pozitiv në këto raste. Rastet me intensitet të lehtë menaxhohen mirë me mbështetje psikologjike. Rastet me intensitet mesatar ose të fortë<sup>31</sup>, kërkojnë likidoterapi, rekomandime dietetike.

### **3.7.10 Çrregullime të gjumit**

Pacientet që janë në terapi tokolitike me Nifedipinë mund të shfaqin çrregullime të gjumit në formën e pagjumësisë ose të përgjumjes. Të gjitha këto raste duhen mbështetur psikologjikisht dhe u duhen dhënë këshilla të stilit të jetës për të vazhduar me sukses tokolizën.

Këshillime të formatit: një libër interesant, pak qumësht apo çaj kamomili, muzikë qetësuese, darkë e lehtë rreth orës 18.30 min, rezultuan të kenë impakt pozitiv në rastet e pagjumësisë.

Në rastet me ndjesi përgjumjeje u këshilluan të mbështeten me biseda të këndshme rreth temave që u interesojnë, muzike e pëlqyer, libra të pëlqyer, çaj xhinxher. Rezultatet ishin të kënaqshme e tokoliza vazhdoi pa probleme.

### **3.7.11 Nauzea**

Nauzea përgjithësisht fillon 2-3 orë pas fillimit të trajtimit me Nifedipinë, dhe ka zgjatur nga 12-48 orë. Këto raste përgjithësisht menaxhohen mirë me rekomandime dietetike.

Të bie në sy shoqërimi i ndjesisë së nauzesë me pikun e ndryshimeve në Tensionit Arterial Amtar<sup>31</sup>. Rekomandimet për përdorim të qumështit, çajit të xhinxherit, ushqimeve të lehta (pa shumë yndyrë) e më shpesh se zakonisht rezultuan të kenë impakt pozitiv.

### **3.7.12 Marramendja**

Ndjesia e marramendjes<sup>28</sup> përgjithësisht ka qenë me intensitet të lehtë. Ajo fillonte një orë pas fillimit të terapisë e përgjithësisht largohej pas 3-4 orësh.



### **3.7.13 Edemat periferike**

Nifedipina akuzohet për edema periferike (lidhur ndoshta me vazodilatacionin periferik por edhe vetite antimineralokortikoide). Gjatë studimit tonë ka patur dy raste ku është konstatuar edema periferike<sup>31</sup>. Në të dy rastet tokoliza ka vazhduar më shumë se 7 ditë. Edemat kanë qenë të lehta e nuk ka patur probleme në mbarëvajtjen e shtatzanisë

### **3.7.14 Edema pulmonare**

Gjatë studimit tonë nuk kemi patur raste të Edemës Pulmonare të shkaktuar nga Nifedipina. Nifedipina në të vërtetë akuzohet me pak se tokolitikët e tjerë përse i përket Edemës Pulmonare<sup>28,31</sup>.

Teorikisht, përdorimi i njëkohshëm i disa tokolitikeve p.sh., Nifedipina me Indometacinën dhe mbingarkesa hidrike, mund të rrisë rrezikun për EPA.

### **3.7.15 Konstipacioni**

Referohet në studime të tjera por në studimin tim nuk kam pasur raste me probleme konstipacioni të shkaktuara nga Nifedipina (rastet që e kanë patur konstipacionin, referonin probleme konstipative edhe pa aplikuar nifedipinën). Këto raste janë menaxhuar me këshillime dietetike për shtimin e lëngjeve dhe fibrave në dietë.

### **3.7.16 Vlerësimet e rritjes dhe mirëqenies fetale gjatë tokolizës**

Në shtrim, gjatë tokolizës dhe në përfundim të tokolizës, para daljes nga spitali janë kryer ekzaminime ekografike ku është vlerësuar rritja fetale dhe parametrat fluksimetrike

### **METODOLOGJIA E STUDIMIT DHE PËRPUNIMI STATISTIKOR**

**Vendi i Studimit:** SUOGJ Koço Gliozheni, Shërbimi i Patologjisë së Shtatzanisë  
Studimi u krye pranë SUOGJ “Koço Gliozheni”, Tiranë. SUOGJ është një prej dy Spitaleve Universitare Obstetrik-Gjinekologjike në Shqipëri, pret dhe trajton rreth gjysmën e rasteve (sipas ndarjes rajonale të përcaktuar nga Ministria e Shëndetësisë) të pacienteve me problemin e rrezikut të LPK-së në Shqipëri. Prej më shumë se 10 vitesh nifedipina përdoret në këtë spital si agjent tokloitik i linjës së parë.

**Periudha Studimore:** Qershor 2012 - Qershor 2017

**Popullata në Studim:** Janë marrë në studim 510 shtatzana të hospitalizuara e të trajtuara për diagnozën e LPK ose rrezik për LPK, nga java e 22-të÷34-t e shtatzanisë me protokollin e tokolizës me nifedipinë.

Në shtrim u aplikua protokollin i lindjes parakohe i aprovuar nga Ministria e Shëndetësisë dhe OBSH-ja (2012).

Gratë shtatzana u hospitalizuan kur kishte të dhënat e mëposhtme:

- Prani e aktivitetit të parakohshëm të lindjes (kur konstatohen kontraksione uterine të rregullta më të shpeshta sesa një kontraksion në 10 minuta) dhe ka dilatacion ose/shkurtim të kolumit.

Mjeku që shtron gruan ka për detyrë të bëjë ekzaminimi fizik që në thelb ka kontrollin për kontraksione të rregullta (kohëzgjatja e kontraksionit dhe intervali midis dy kontraksioneve)

Në ekzaminim pelvik vlerësohet shkurtimi dhe dilatimi i kolumit, nëse është e mundur merret një tampon i sekrecioneve vaginale në fornix dhe një tampon endocervikal për chlamydia.

Më pas:

- a. Monitorim i RZF (CTG nëse është e mundur)
- b. Përcaktimi i paraqitjes fetale
- c. Ekzaminimi ekografik, kur është i disponueshëm, për të vlerësuar moshën e shtatzanisë, numrin e fetuseve, vitalitetin fetal, LA; për të përjashtuar anomalitë kongenitale madhore dhe distakon e placentës; për të konfirmuar paraqitjen fetale dhe për të marrë një vlerësim të peshës fetale.

Testet diagnostike

1. Grupi i gjakut & faktori Rhexus
2. Përqëndrimi i hemoglobinës
3. Analiza dhe kultura e urinës për të përjashtuar një infeksion të traktit urinar.
4. Leukocitoza, PCR-ja nëse është e mundur
5. Glicemia, kur është e indikuar

Për të përmirësuar homogjenicitetin e studimit u përfshinë në studim vetëm pacientet që nuk u kundërvendoheshin përdorimi i tokolizës me nifedipinës.

#### 4.1 Kriteret përjashtuese për tokolizë

- Alergji nga nifedipina
- Infeksion intrauterin
- Gjendje e pasigurtë fetale
- Distako placentare (DP)

Dilatacion i avancuar (dilatacion më shumë se 5 cm)

#### **Protokolli i Tokolizës me Nifedipinë:**

Një tablete orale nifedipinë 10 mg çdo 20 min (3 doza)

Një tablete orale nifedipinë 10 mg çdo 4 orë, pra 6x1 tablete nifedipinë (48 orë)

Një tablete orale nifedipinë 10 mg çdo 6 orë në vazhdim.

## 4.2 Te dhena per studimin

Gjatë studimit, fillimisht në mënyrë rastësore, ashtu si realisht veprohet në praktikën e punës 24 orëshe ku ekziston protokoll për aplikimin e Nifedipinës por jo për komunikimin e menaxhimin e situatave në dinamikë të trajtimit, filluan të krijohen 3 grupe shtatzënash.

**Grupi i parë** përfshinte paciente të cilat u hospitalizuan për të trajtuar rrezikun e lindjes parakohe, e në bazë të protokollit të trajtimit me nifedipinë si tokolitik i linjës së parë, filluan aplikimin oral të nifedipinës pa ju dhënë informacione shtesë për efektet anësore të mundshme të nifedipinës e as për mënyrat e mundshme të parandalimit e trajtimit të tyre, apo edhe përballimit të tyre për hir të rëndësisë së terapisë tokolitike të suksesshme për përmirësimin e mirëqënies fetale.

**Grupi i dytë** përfshinte shtatzana që u hospitalizuan për të trajtuar rrezikun e lindjes parakohe, për rrjedhojë ju nënshtruan protokollit të tokolizës me nifedipinë. Pacientet u sqaruan se nifedipina është vërtet medikament që ul tensionin arterial, por ka gjithashtu efektivitet shumë të mirë për të trajtuar kontraksionet e lindjes parakohe. Pacientet u sqaruan gjithashtu për efekte anësore të mundshme të nifedipinës si dhe për mënyrat e parandalimit e trajtimit të tyre. Natyrisht pacienteve ju bë e ditur rëndësia e tokolizës së suksesshme për mirëqenien fetale.

Shtatzanat u sqaruan gjithashtu se objektivi i parë i tokolizës është të parandalohet lindja e parakohshme deri në përfundim të kortikoterapisë. Nëse objektivi i parë arrihet, ambicja jonë rritet drejt shtyrjes sa me shumë të jetë e mundur të lindjes, duke patur si objektiv rritjen e maturimin më të mirë fetal.

Në thelb, objektivi ynë është mbijetueshmëri dhe pjekuri sa më të mirë neonatale, duke mundësuar probleme sa më të pakta të lidhura me prematuritetin.

**Grupi i tretë** përfshiu paciente të grupit të parë që për arsye të efekteve anësore të nifedipinës ndërprejnë tokolizën, por që pas një rikëshillimi e trajtimi të problemeve që i çuan drejt ndërprerjes së tokolizës, këto paciente u rifutën në tokolizë dhe e përballuan përgjithësisht mirë.

### 4.3 Parametrat kryesore të matur

Në një database të kompjuterizuar u regjistruan detajet për çdo grua të hospitalizuar (të dhëna demografike, faktorët e rrezikut për LP, vlerësimi i lindjes së parakohshme në pranim dhe nëse është përdorur terapi tokolitike), efektet e trajtimit dhe cilësia e ecurisë së shtatzanisë gjatë studimit.

Periodikisht, në intervale kohore të parapërcaktuara, është kryer monitorimi e regjistrimi i parametrevë vitale feto-antare:

- Tensioni Arterial (Sistolik e Diastolik) Amtar
- Frekuenca Kardiake Amtare
- Rrahjet e Zemrës Fetale (RZF)

Matjet janë kryer në intervale kohe të parapërcaktuara: Çdo 15 minuta orën e parë, më pas orën e dytë, tretë, katërt, gjashtë, tetë, dymbëdhjetë. Në vazhdimësi çdo katër orë.

Takikardia amtare përcaktohet si  $FR > 140$  rrahje/min

Hipotensioni arterial përcaktohet si  $TA < 90/60$  mmHg

Takikardia fetale përcaktohet si  $RZF > 180$  rrahje/ min

### 4.4 Evidentimi e regjistrimi i Efekteve Anësore

Simptomat e efekteve anësore të Nifedipinës:

- dhimbje koke
- nauze
- dobësi trupore
- marrje mendsh
- skuqje
- vështirësi në frymëmarrje
- ndjenjë
- palpitacione
- takikardi

Janë vlerësuar e rregjistruar sipas një pyetsori me disa mundësi përgjigje sipas një shkalle Likert me 4 nivele:

<b>Grada e rëndësës sipas shkallës Likert</b>	<b>Simptomat</b>
---	------------------

- |   |                                 |
|---|---------------------------------|
| 0 | Pa simptoma                     |
| 1 | Simptoma të lehta               |
| 2 | Simptoma me intensitet mesatar  |
| 3 | Simptoma me intensitet të lartë |

U rregjistrua gjithashtu koha e shfaqjes së simptomave, kohëzgjatja e tyre dhe mënyra e menaxhimit:

- a - likide,
- b - psikoterapi
- c - medikamente

Analiza të përsëritura të varësisë të parametrave të monitoruar dhe observuar nga koha e trajtimit, u kryen për të zbuluar varësi të mundshme të tyre nga koha e trajtimit me nifedipinë.

## **PËRPUNIMI STATISTIKOR**

Të dhënat diskrete u paraqitën në vlerë absolute dhe përqindje. Diferencat brenda grupit u analizuan me anë të testit Kolmogrow- Smirnov.

Të dhënat u paraqitën me anë të tabelave dhe grafikëve të tipit vijor, bar-diagramë dhe diagramë me sipërfaqe.

Të dhënat u analizuan me paketën statistikore SPSS 20.0.

U konsideruan sinjifikante vlerat e  $p \leq 0.05$ .

## **REZULTATET DHE DISKUTIMET**

### **5.1 Rezultatet**

Gjatë periudhës së studimit Qershor 2012 ÷ Qershor 2017, janë hospitalizuar për LPK dhe trajtuar me protokollin e tokolizëes me nifedipinë 510 shtatzana.

Në 480 raste Lindja Parakohe është ndaluar për më shumë se 48 orë.

Trajtimi është ndërprerë në 30 paciente apo 5,88% e rasteve në studim:

\*12 paciente (2% e rasteve) e ndërprejnë tokolizën për shkak të rënies së Tensionit Arterial Amtar dhe përjetimit të pasojave të kësaj rënieje. Rënia e TA >20mmHg bën që pacientia të përjetojë pasojat e hipotensionit, ndonëse vlerat e matura të tensionit mund të jenë > 90/60mmHg. Vetëm në tre raste vlerat e TA kanë arritur < 80/50 mmHg.

- 10 shtatzana (1.96% e rasteve) e ndërprejnë tokolizën për shkak të dhimbjes së fortë të kokës
- 1 shtatzanë (0.196% e rasteve) e ndërpreu tokolizën për shkak të një ndjesie të forte nxehtësie e skuqje.
- Në 1 paciente (0.19% e rasteve) ndodhi takikardi amtare( FKA>140 Rrahje Z/min), ndaj e ndërpreu tokolizën .
- Në 5 raste (0,98 % e rasteve) ndodhi Takikardia Fetale (RZF >180/min).
- 1 paciente (0,2% e rasteve) përjetoi dispne të formës së rëndë ndaj e ndërpreu tokolizën .
- Vështirësi në frymëmarrje hasëm në 68 shtatzana (13.3% e rasteve), nga keto 50 shtatzana (9.8% e rasteve) përjetuan formë të lehte dispneje, 17 shtatzana (3,3% e rasteve) përjetuan dispne të formës së moderuar



- Dhimbje koke e moderuar ndodhi në 389 paciente (76% të rasteve të trajtuara). Dhimbje koke të fortë përjetua e rasteve n 10 paciente (1.9% e rasteve ). Dhimbje koke të lehtë patën 98 shtatzana ( 9.2% e rasteve ).
- Ndjesi skuqje/nxehtësie ndodhi në 347 raste (68%) të rasteve. Një paciente (0.19%), pati ndjesi të fortë skuqje/nxehtësi, 46 paciente (9.02%) patën forma të moderuara të saj.
- Ndjesi lodhjeje u përjetua në 14 raste (2,7%) , nga këto 7 paciente(1.37%) e paten në formë të lehtë, 4 pacinte (0,78%) me intensitet mesatar dhe 3paciente ( 0.59%) në formë të rëndë.
- Nauzea ndodhi në 10 raste (1.96%), 5 shtatzana (0.98%) e patën në formë të lehtë dhe 5 shtatzana (0.98%) në formë të moderuar.
- Ankth apo frikë patëm në 18 paciente ose 3.5% e rasteve :15 paciente ose 2.9% e rasteve e përjetuan në formë të lehtë dhe 3 paciente ose 0.5% e rasteve e përjetuan me intensitet mesatar.
- Marramendja u përjetua në 8 raste, fillonte 1 orë pas fillimit të tokolizës dhe largohej pas 3-4 orësh. në të gjitha rastet intensiteti i marramendjes ishte i lehtë.

Efekti KOHE rezultoi i rëndësishëm në të gjitha matjet e parametrave të profilit të shenjave jetësore dhe vlerësimet e efekteve anësore.

Subjekvizmi në referimin e ankesave nga pacientet, duhet patur parsysh në të gjitha rastet, aq e vërtetë është kjo sa edhe tek e njëjta paciente, në qoftë se fillimisht aplikohet Nifedipinë pa u sqaruar për problemet e mundshme që mund ta shoqërojnë, por pas shfaqjes së tyre e sqarojmë dhe këshillojmë pacienten, mënyra e përjetimit të dhimbjes së kokës, dispnesë, etj, ndryshon minimalisht me një shkalle e në disa raste me dy shkalle Likert {p.sh: dhimbja e kokës e fortë (3) referohet pas sqarimit si mesatare (2) ose edhe e lehte (1)}.

Analiza e përsëritur e të dhënave në variancë me kohën e matjeve tregoi për reduktim domethënës në TA amtar dhe rritje të FKA që bënte plato dymbëdhjetë orë pas fillimit të terapisë tokolitike me nifedipinë. Ritmi i RZF-së rikthehej në vlerat normale të linjës bazë tre orë pas fillimit të terapisë.

Efekti kohë në monitorimin e parametrave të profilit të shenjave jetësore dhe efekteve anësore rezultoi i rëndësishëm.

Likidet për të mbështetur pacientet në tokolizë janë përdorur në 115 raste ose 22.5% të rasteve.

Atenololi u përdor në 33 raste ose 6.4% të rasteve, për 24÷48 orë, 25 mg cdo 12 orë.

Mbështetja psikologjike u dha në 275 raste ose 53.9% të rasteve.

Pati 280 paciente ose 54.9% e rasteve që u futën në tokolizë pa këshillimet për efektet anësore të nifedipinës, 45 paciente prej tyre ose 8,8% vendosën të ndërprisnin tokolizën për efektet anësore të nifedipinës, por pasi u këshilluan e trajtuan vazhduan tokolizën.

Në 94% të rasteve tokoliza me nifedipinë ka vazhduar për më shumë se 48 orë.

Ndërprerja e tokolizës për arsye të efekteve anësore ndodhi në 2% të rasteve.

Nuk u konstatua lidhje e ndryshimit të profilit të shenjave jetësore dhe e efekteve anësore të nifedipinës me vendlindjen, vendbanimin, punësimin, moshën, arsimimin.

47% e shtatzënave ishin primipare.

6 raste ishin shtatzani multiple. Një shtatzënë kishte shtatzëni trinjake dhe 5 raste ishin gemelar.

Në 31% raste gratë kishin kryer SC të mëparshëm.

### **5.1.1 Rezultatet në frenimin e LPK-së**

LPK u parandalua nëpërmjet tokolizës me nifedipinë, për më shumë se 48 orë (sukses i plotë në arritjen e objektivit kryesor të tokolizës) në 480 raste ose 94% të rasteve në studim. Nga këto shtatzëna:

189 raste ose 37% i përkisnin moshës së shtatzanisë 22÷26 javë.

172 raste ose 33.7% i përkisnin moshës së shtatzanisë 26÷30 javë.

119 raste ose 23.3% i përkisnin moshës së shtatzanisë 30÷34 javë.

Në të gjitha rastet e lartpërmendura u realizua me sukses tokoliza, u aplikua kortikoterapia dhe u siguria asistenca e përshtatshme mjekësore.

Tokoliza nuk arriti të parandalojë lindjen parakohe për 48 orë në 30 raste ose 5.8% të rasteve nga të cilat 23 shtatzana ose 4.5% e pacienteve lindën brenda 24 orëve të para.

Nga 23 paciente që lindën brenda 24 orëshit të parë 4 ose 0.78% i përkisnin moshës së shtatzënisë 22÷26 javë, 9-të shtatzana ose 1.7% e pacienteve ishin 26÷30 javë dhe 10-të shtatzana ose 1.9% e pacienteve ishin 30÷34 javë moshë shtatzanie. Gjithsesi këto paciente kanë marrë dozën e parë të kortikoterapisë dhe lindja ka ndodhur në SUOGJ të nivelit terciar të kujdesit shëndetsor.

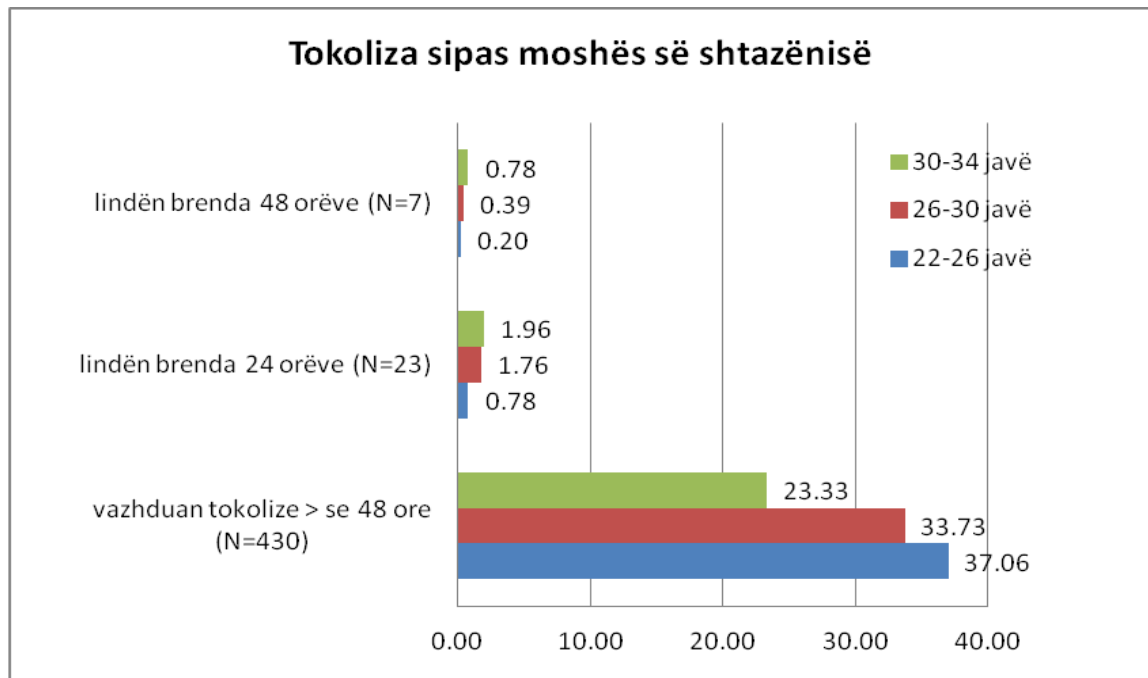
Sa u sqarua në paragrafet e mësipërm është ilustruar në tabelën e mëposhtme.

**Tabela 1 Shpërndarja e shtatzanave sipas kohës në tokolizë dhe MSH**

<b>MSH-ja</b>	<b>Tokolizë &gt; 48 orë</b>	<b>Lindje &lt; 24 orë</b>	<b>lindje &lt;48 orë</b>
	(N=480)	(N=23)	(N=7)
22÷26 javë	189 (37.06)	4 (0.78)	1 (0.20)
26÷30 javë	172 (33.73)	9 (1.76)	2 (0.39)
30÷34 javë	119 (23.33)	10 (1.96)	4 (0.78)

Në bazë të të dhënave të studimit tonë, Nifedipina rezulton një tokolitik me efektivitet të mirë.

**Paraqitja grafike e shpërndarjes së pacienteve sipas kohëqëndrimit në tokolizë dhe moshës së shtatzanisë paraqitet në grafikun e mëposhtëm**



**Grafiku 1 Shpërndarja e shtatzënave sipas kohës në tokolizë dhe MSH-së**

Shtatë paciente ose 1.3% e rasteve lindën pas 24 orëve të para të trajtimit me nifedipinë, por para 48 orëve. Të gjithave këtyre pacienteve ju aplikua kortikoterapia dhe ju ofrua kujdesi shëndetësor neonatal i nivelit terciar.

Nga këto paciente:

- 1 paciente ose 0.2% e rasteve i përkiste grupmoshës së shtatzënisë 22÷26 javë
- 2 paciente ose 0.39% e rasteve i përkisnin moshës së shtatzënisë 26÷30 javë
- 4 paciente ose 0.78% e rasteve i përkisnin moshës së shtatzënisë 30÷34 javë.

Grupimi sipas grupmoshave të shtatzënisë u bë për arsye të mundësisë së mbijetueshmërisë e sëmundshmërisë të prematurëve që në praktikën tonë klinike është si në tabelën e mëposhtme.

**Tabela 2 Moshë fetale dhe mirëqënia fetale**

Moshë e shtatzënisë	Mirëqënia fetale	Ndërkombëtare	SUOGJ
22÷26	???	20%	9%
26÷30	relativisht e mire	87%	52%
30÷34	e mire	98%	82%

**Shpërndarja e 510 pacienteve në studim sipas moshës amtare**

67 paciente (13,4%) ishin më pak se 20 vjeç

133 paciente (26,08%) ishin 20-25 vjeç

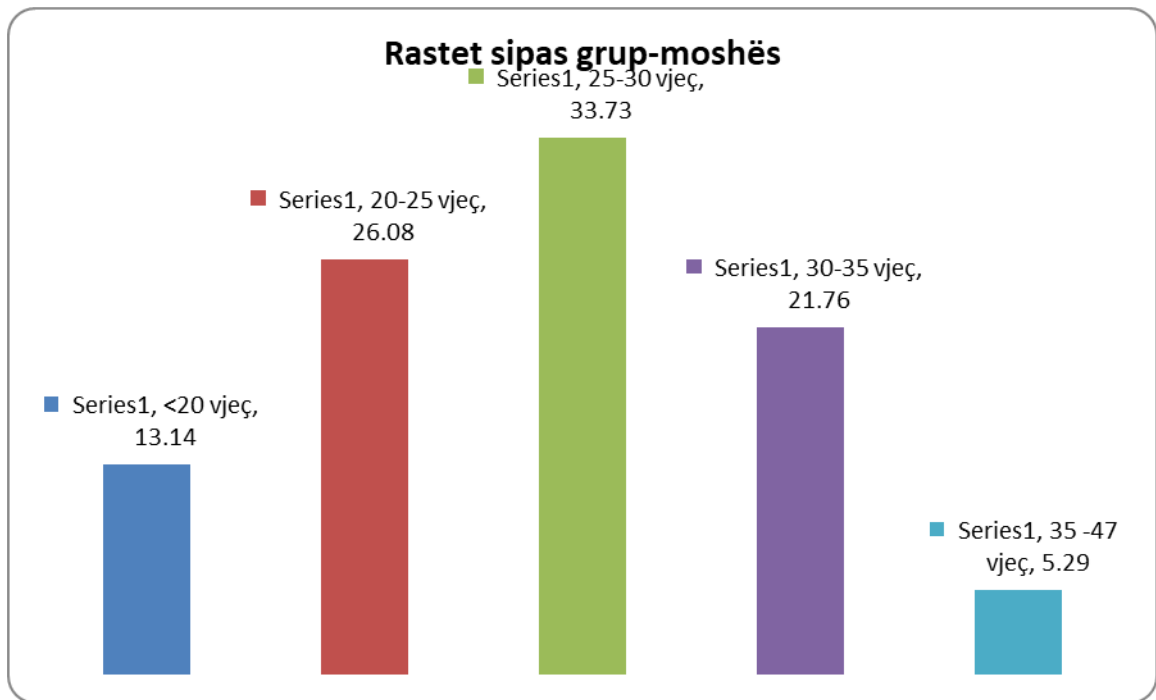
172 paciente (33,73%) ishin 25 -30vjeç

111 paciente (21,76%) ishin 30 -35 vjeç

27 paciente (5,29%) ishin 35-47 vjeç

**Tabela 3 Shpërndarja e 510 shtatzanave në studim sipas moshës amtare.**

Shtatzëna	Moshë e grave	%
67	< 20 vjeç	13.1%
133	20÷25 vjeç	26.%
172	25÷30vjeç	33.7%
111	30 ÷35 vjeç	21.7%
27	35÷47 vjeç	5.2%
<i>Kolmogorow-Smirnov Z= 17.431, p&lt;0.001</i>		



*Grafiku 2 Shpërndarja e shtatzënave sipas moshës amtare.*

Në mënyrë sinjifikante janë më shumë paciente të moshës 25-30 vjeç, 33.7%, që është dhe grupmosha që ka pjesa më e madhe e shtatzanave në vendin tonë.

### **Shpërndarja e pacienteve sipas nivelit arsimor**

255 paciente ose 50% e pacienteve ishin me arsim të lartë.

204 paciente ose 40% e rasteve ishin me arsim të mesëm .

51 paciente ose 10% e rasteve ishin me arsim të ulët.

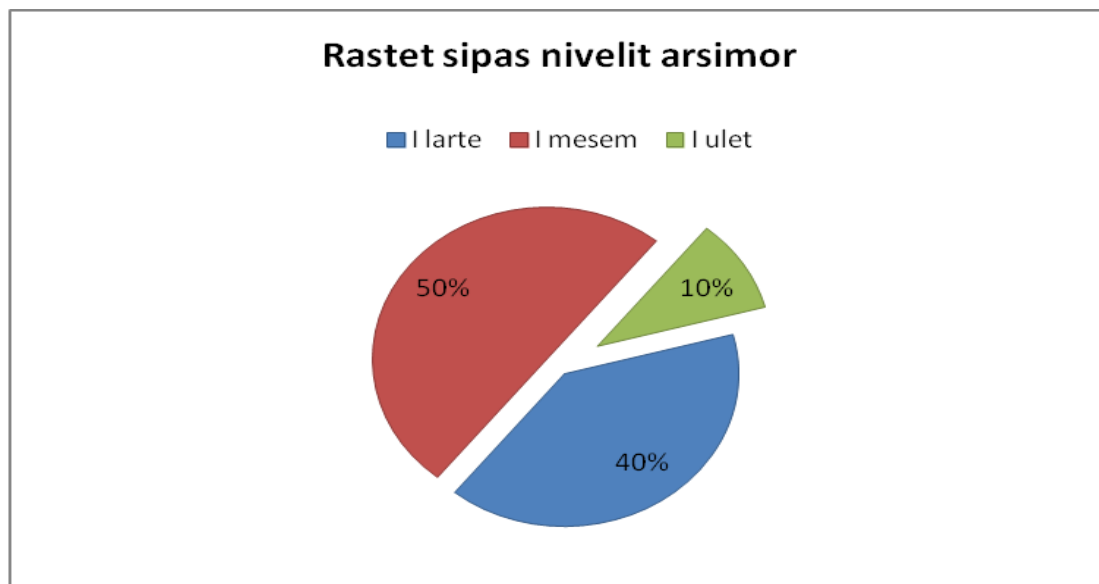
Të dhënat tregojnë qartazi një rritje të nivelit arsimor të pacienteve tona.

Shpërndarja e popullatës studimore sipas arsimit përkatës paraqitet ne tabelën e mëposhtme.

**Tabela 4 Shpërndarja e pacienteve në studim sipas arsimit përkatës.**

<b>Arsimimi</b>	<b>Numri i rasteve</b>	<b>%</b>
I lartë	204	40
I mesëm	255	50
I ulët	51	10

Paraqitja grafike e shpërndarjes së pacienteve tona sipas arsimit përkatës është ilustruar më poshtë.



**Grafiku 3 Shpërndarja e popullatës sipas nivelit arsimor.**

### 5.1.2 Rënia e TAD/TAS dhe Hipotensioni Arterial gjatë tokolizës me Nifedipinë

Nifedipina ka veti vazodilatatore (mekanizmi i veprimit është sqaruar në pjesën teorike), për rrjedhojë shkakton një rënie në vlerat e TAD dhe TAS.

Rënia e TAD dhe TAS fillon 10 minuta pas aplikimit të Nifedipinës orale dhe arrin pikun e rënies 2÷3 orë pas aplikimit që është në koherencë të plotë me faktin se pikun plazmatik i nifedipinës orale arrihet 45÷60 minuta pas aplikimit, ndërkohë që sipas protokollit tonë të tokolizës aplikohen 10 mg nifedipinë oralë çdo 20 min, për tre dozat e para, më pas aplikohet 10 mg nifedipinë orale çdo 4 orë. 12 orë pas aplikimit të parë të nifedipinës vlerat e TAD-së e TAS-së arrijnë një nivel plato.

Renia e TA-së me 20 mmHg ose më shume bën që pacientet të përjetojnë situatën e Hipotensionit Arterial pavarësisht se vlerat e matura të Tensionit Arterial Sistolik e Diastolik mund të mos jenë vlerat teorike të hipotensionit arterial.

Në 12 raste ose 2.3% të rasteve vlerat e TA kanë qenë < 90/60 mmHg. përjetimi i Hipotensionit Arterial dhe simptomatikës që e shoqëron kanë çuar në ndërpreje të tokolizës në mënyrë të përkohshme në 11 raste dhe përfundimtare në 1 rast.3 nga 12 pacientet me Hipotension Arterial, kanë zhvilluar hipotension të formës së rëndë me vlera të Tensionit Arterial < 80/50 mmHg, dy prej tyre ju rikthyen tokolizës pas asistencës mjekësore dhe këshillimit të posaçëm.

Në 10 raste ose 1.96% të rasteve pacientet kanë patur ndryshime < 20 mmHg të TA dhe nuk kane bërë hipotension arterial.

Në 488 raste apo 95.7% të rasteve ndryshimi në vlerat e TAS dhe TAD ka qenë deri në 20 mmHg, por shtatzanat kanë përjetuar dhe kanë shfaqur simptomatikën e hipotensionit të lehte arterial, ndonëse vlerat e matura të TA nuk kanë qenë më të ulta se 100/60 mmHg në pikun e tyre të rënies.

Për t'u patur parasysh është fakti se TA te pacientet, gjatë gjysmës së parë të shtatzanisë është fiziologjikisht më i ulët se para shtatzanisë, por në gjysmën e dytë po fiziologjikisht fillon e rritet për të arritur në fund të saj vlerat e para shtatzanisë.

Këto ndryshime fiziologjike të TA në shtatzani si dhe farmakodinamika e ndryshme e Nifedipinës në Shtatzanat e joshtatzanat kanë padyshim rolin e tyre domethënës në faktin se rënia e TA te shtatzanat në tokolizë me Nifedipinë është më e butë se te gratë jashtë shtatzanisë apo shtatzanat hipertensive.



Më poshtë janë paraqitur në tabela dhe grafikë shpërndarja e vlerave të TA gjatë tokolizës në shtatzanat nën terapi, por edhe përjetimi i hipotensionit arterial në varësi të ndryshimit të vlerave të Tensionit Arterial si kam sqaruar më sipër.

**Tabela 5 Shpërndarja e popullatës studimore sipas përjetimit të hipotensionit arterial vlerësuar sipas shkallës Likert.**

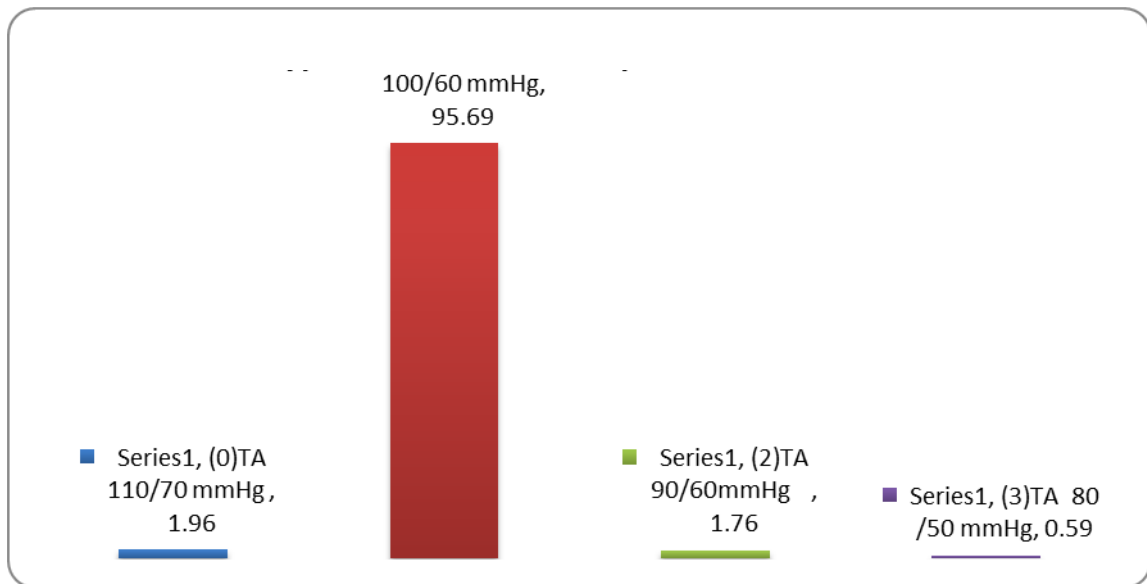
<b>Hipotensioni (Likert System)</b>	<b>TA (mmHg)</b>	<b>Rastet</b>	<b>%</b>
(0)	110/70	10	1.96
(1)	110/60	488	95.69
(2)	90/60	9	1.76
(3)	80/50	3	0.59

*Kolmogorow-Smirnov Z= 34.001, p<0.001*

Mbi 95% e rasteve kanë përjetim të hipotensionit arterial të lehtë (vlerat minimale të TA të matur në pikun e rënies jo me pak se 100/60 mmHg por ndryshimi i vlerave të tensionit arterial sistolik e diastolik në 20 mmHg).

Më pak se 2% e rasteve kanë përjetim të hipotensionit arterial të formës së moderuar (vlerat e matura të tensionit < 90/60 mmHg por ndryshimi i vlerave të TA-së nga momenti i para aplikimit të nifedipinës është > 20mmHg) dhe më pak se 1% përjetuan formë të rëndë të Hipotensionit Arterial (vlerat e Tensionit Arterial të matur < 80/50mmHg dhe ndryshimi i vlerave të Tensionit nga momenti i para aplikimit të nifedipinës > 20mmHg).

Gati 2% e grave nuk bënë hipotension.



**Grafiku 4 Shpërndarja e popullatës në studim sipas vlerave të TA në pikun e rënies**

Terapia me likide për të mbështetur shtatzanat në tokolizë u përdor në 115 paciente ose 22.55% të rasteve.

### 5.1.3 Dhimbja e kokës

Dhimbja e kokës është një efekt anësor që e shoqëron shpesh përdorimin e nifedipinës. Dhimbja e kokës shfaqet rreth 1÷2 orë pas apikimit të nifedipinës e vazhdon për 12÷24 orë.

Shtatzanat janë pyetur në bazë të një pyetësi me disa alternativa zgjedhje e shqetesimi i tyre është regjistruar në database në bazë të një pyetësi të shkallës Likert me 4 nivele:

- 0- Pa dhimbje koke
- 1- Dhimbje e lehte koke
- 2- Dhimbje koke me intensitet mesatar
- 3- Dhimbje koke e forte

Natyrisht klasifikimi i përjetimit të simptomave ka brenda tij një komponent të rëndësishëm që është subjektiviteti. Ajo që duhet theksuar, është se këshillimi e sqarimi i pacienteve në lidhje me efektet anësore të mundshme dhe parashtrimi i alternativave për trajtimin e tyre, ka rezultuar që të ulë shkallën e klasifikimit të simptomatikës me të paktën një nivel edhe tek e njëjta paciente.

Dhimbja e kokës u shfaq në 497 paciente ose 97.45% të rasteve.

Në 98 raste ose 19.22% të rasteve dhimbja e kokës u shfaq me intensitet të lehtë.

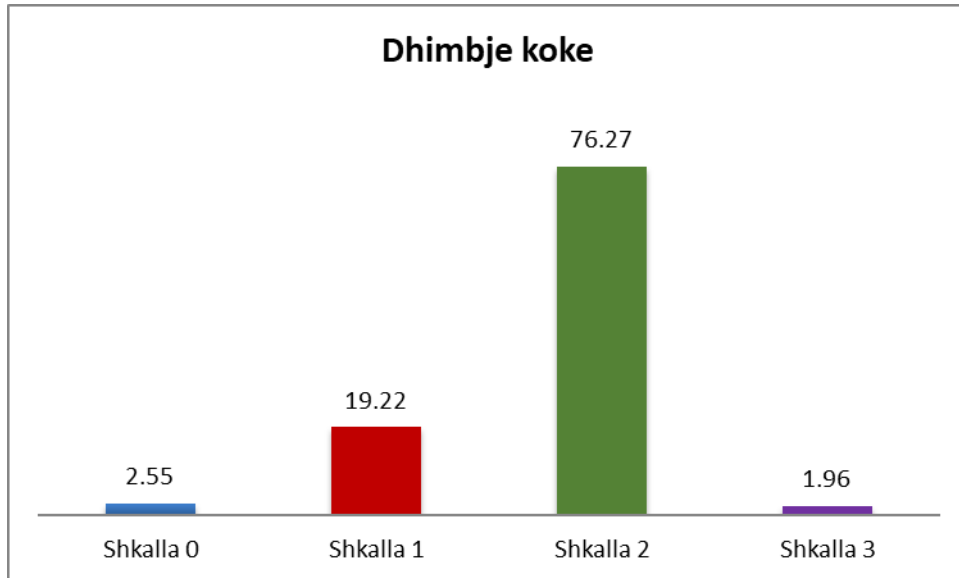
Në 389 raste ose 76.27% e rasteve dhimbja e kokës u shfaq me intensitet mesatar.

Në 10 raste ose 1.96% të rasteve dhimbja e kokës u shfaq me intensitet të fortë dhe terapia tokolitike u ndërpre përkohësisht. Të dhjeta pacientet u sqaruan, këshilluan, u trajtuan me likide e paracetamol dhe rihynë në tokolizë që rezultoi e suksesshme.

***Tabela 6 Shpërndarja e popullatës studimore sipas efektit anësor “dhimbje koke” vlerësuar sipas shkallës Likert.***

<b>Dhimbje koke</b>	<b>Nr i rasteve</b>	<b>Nr i rasteve</b>	<b>%</b>
(0) Mungon	13	13	2.55
(1) E lehtë	98	98	19.22
(2) E mesme	389	389	76.27
(3) E forte	10	10	1.96
<i>Kolmogorow-Smirnov Z= 18.240, p&lt;0.001</i>			

Paraqitja grafike e shpërndarjes së popullatës studimore sipas efektit anësor dhimbje koke vlerësuar sipas shkallës Likert paraqitet si më poshtë



**Grafiku 5 Shpërndarja e popullatës, efektit anësor “dhimbje koke” shkalla Likert.**

Në mënyrë domethënëse ( $p < 0.001$ ) mbizotëron forma e mesme e dhimbjes së kokës, 76.2%, kundrejt formave të tjera.

Paracetamol për të asistuar pacientet që patën nevojë, u përdor në 403 shtatzëna ose 79% të rasteve.

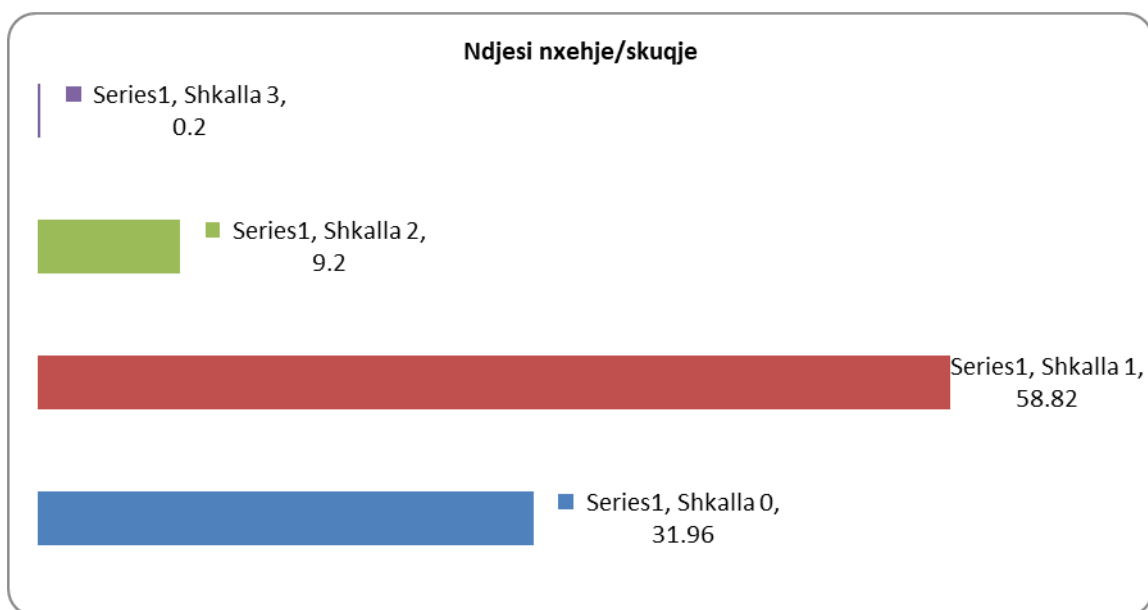
#### 5.1.4 Ndjesi nxehe/skuqje

Ky shqetësim u shfaq në 347 paciente ose 68,04% të rasteve. Ankesat fillojnë afro 1÷2 orë nga fillimi i aplikimit të Nifedipinës orale e persistojnë gjatë trajtimit.

Pacientet u pyetën në bazë të pyetsorit me 4 nivele të shkallës Likert. 300 paciente ose 58,82 % e rasteve e patën këtë shqetësim në formë të lehtë. 46 paciente ose 9.02% patën një shqetësim të nivelit mesatar dhe vetëm në një rast ky shqetësim u shfaq në formë të një ndjesie nxehtësie e skuqje të fortë bezdisëse që detyroi pacienten të ndërpriste terapinë 48 orë pas fillimit të tokolizës.

**Tabela 7 Shpërndarja e popullatës studimore sipas efektit anësor “ndjesi nxehe/skuqje” vleresuar sipas shkallës Likert.**

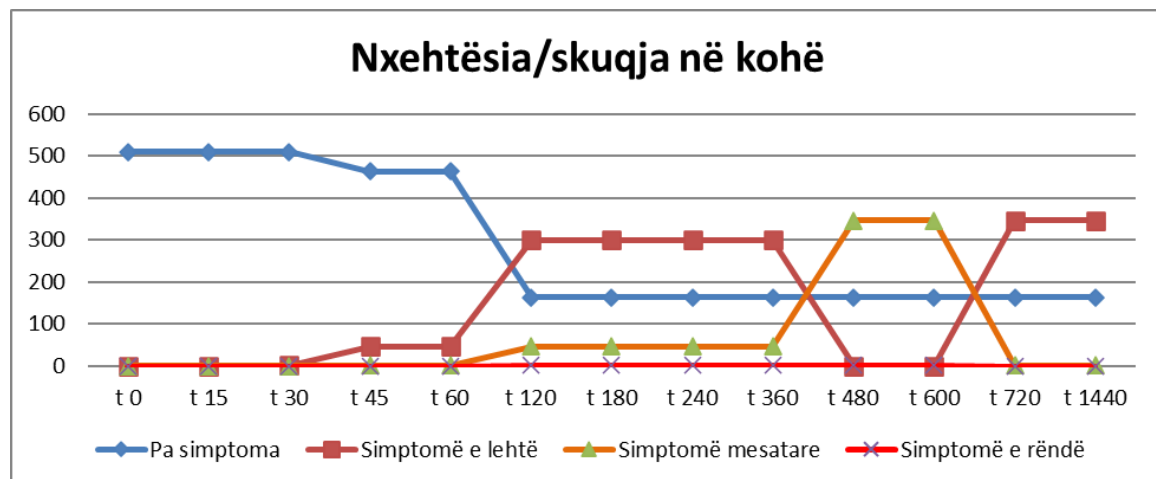
<b>Ndjesi nxehe/skuqje</b>	<b>Nr i rasteve</b>	<b>%</b>
0 Mungon	163	31.96
1 E lehtë	300	58.82
2 E mesme	46	9.02
3 E rëndë	1	0.20



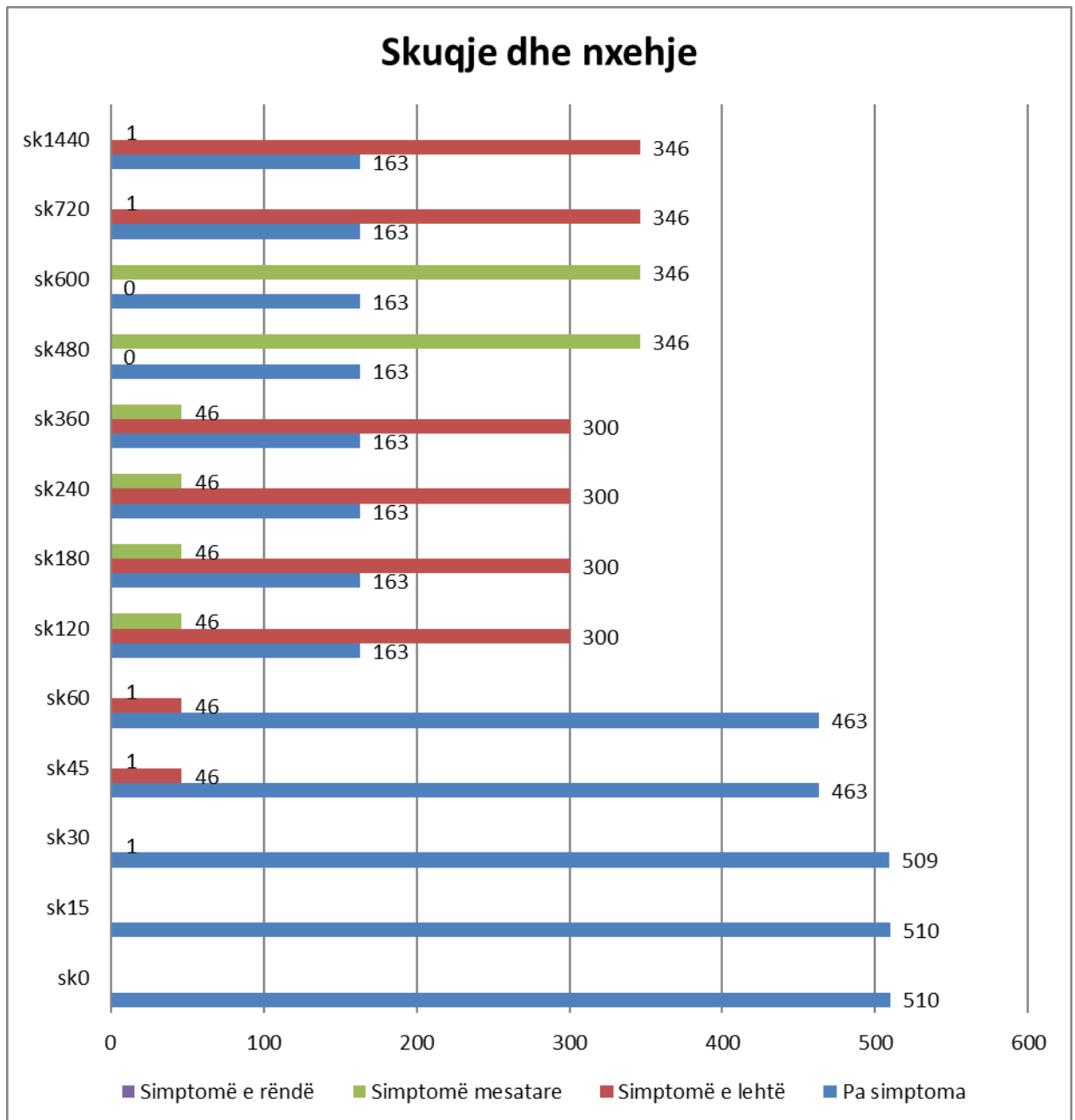
**Grafiku 6 Shpërndarja e poullatës sipas efektit anësor “ndjesi nxehe/skuqje” shkalla Likert**

**Tabela 8 Shpërndarja e efektit anësor “ndjesi skuqje/nxehje”, sipas shkallës Likert e intervaleve të monitorimit të popullatës në studim.**

<b>Nxehtësi dhe skuqje</b>	<b>t 0</b>	<b>t 15</b>	<b>t 30</b>	<b>t 45</b>	<b>t 60</b>	<b>t 120</b>	<b>t 180</b>	<b>t 240</b>	<b>t 360</b>	<b>t 480</b>	<b>t 600</b>	<b>t 720</b>	<b>t 1440</b>
Pa simptoma	510	510	509	463	463	163	163	163	163	163	163	163	163
Simptomë e lehtë	-	-	1	46	46	300	300	300	300	0	0	346	346
Simptomë mesatare	-	-	-	1	1	46	46	46	46	346	346	1	1
Simptomë e rëndë	-	-	-	-	-	1	1	1	1	1	1	-	-



**Grafiku 7 Shpërndarja e efektit anësor “ndjesi skuqje/nxehje”, shkalla Likert në intervale monitorimit**



**Grafiku 8** Shpërndarja e efektit anësor “ndjesi skuqje/nxehe”, shkalla Likert në intervale të monitorimit

### 5.1.5 Dispnea

Dispnea ose vështirësia në frymëmarrje zakonisht është shfaqur si shoqëruese e rritjes së frekuences kardiake amtare, përgjithësisht kur FK >105rrahje/min.

Kemi patur 1 rast me dispne të formës së rëndë 3 orë pas fillimit të tokolizës. Pacientia pati TA < 80/50 mmHg, FKA > 140 dhe ndërpreu tokolizën për 48 orë. Pasi u trajtua me likide intravenoze, atenolol, mbeshtetje psikologjike, pacientia (në javën 26÷27-të të shtatzënisë), rihyri në terapi tokolitike me nifedipinë me rregjimin 10 mg nifedipinë orale çdo 6 orë. Pacientia pati një trajtim të sukseshëm tokolitik, e doli nga spitali pas 1 jave trajtim (e palindur, vazhdoi ndjekjen e shtatzanisë deri në term).

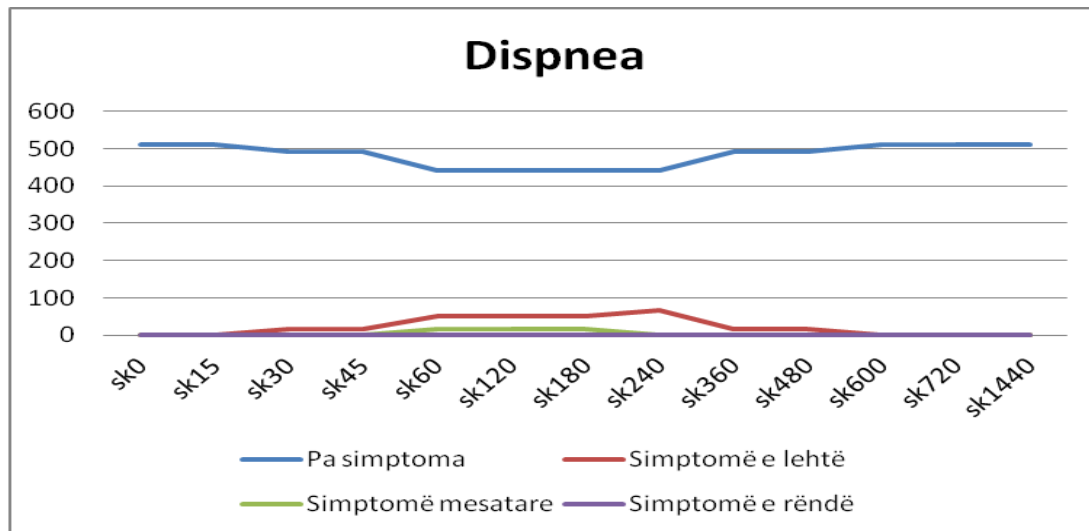
Dispnea është shfaqur në 68 paciente ose 13.3% të rasteve. Kemi patur 50 paciente apo 9.8% të rasteve me dispne të lehte: 17 raste apo 3.3% me dispne të nivelit mesatar dhe vetëm një paciente apo 0.19% e rasteve kishte dispne e formës së rëndë.

Rezultatet e mësipërme ilustrohen nga tabelat e grafikët e mëposhtëm.

***Tabela 9 Shpërndarja e popullatës studimore sipas efektit anësor “dispne” vlerësuar sipas shkallës Likert.***

<b>Dispne</b>	<b>Numri i rasteve</b>	<b>%</b>
0 Mungon	442	86.67
1 E lehtë	50	9.80
2 E mesme	17	3.33
3 E rëndë	1	0.20
Kolmogoroë-Smirnov Z= 23.17, p<0.001		

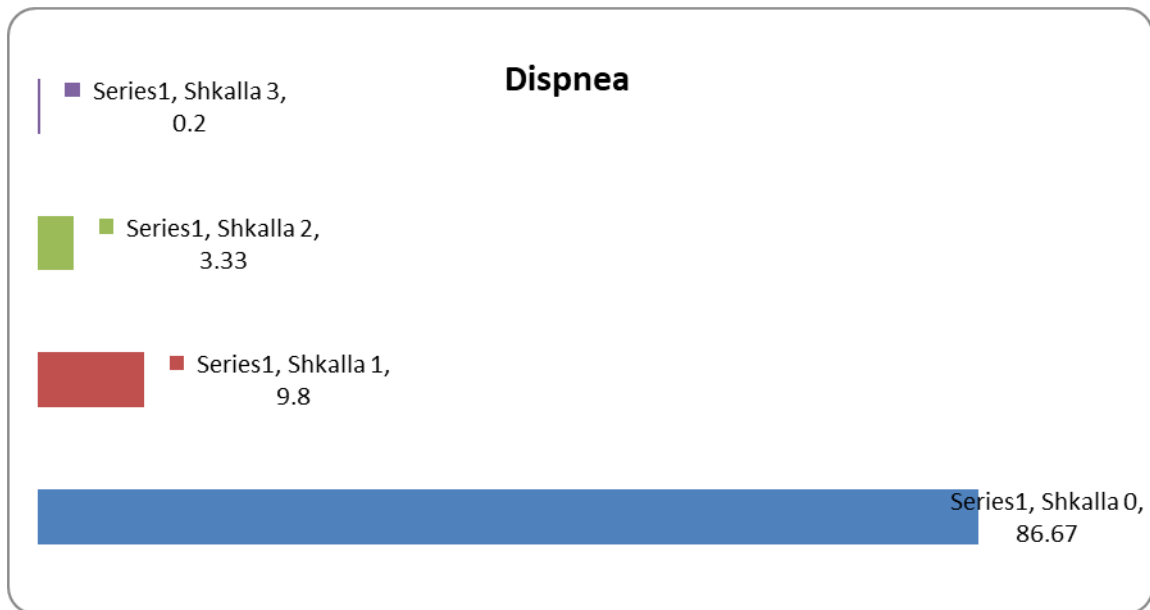




*Grafiku 9 Efekti anësor "dispne" sipas shkallës Likert*

*Tabela 10 Efekti anësor "dispne" sipas shkallës Likert e intervaleve kohore te monitorimit të popullatës studimore*

Dispnea	t 0	t 15	t 30	t 45	t 60	t 120	t 180	t 240	t 360	t 480	t 600	t 720	t 1440
Pa simptoma	510	510	490	490	440	440	440	440	490	490	510	510	510
Simptomë e lehtë	0	0	18	17	50	50	50	67	18	18	0	0	0
Simptomë mesatare	0	0	0	1	17	17	17	1	0	0	0	0	0
Simptomë e rëndë	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0



*Grafiku 10 Shpërndarja e popullatës sipas efektit anësor “dispne” sipas shkallës Likert.*

### 5.1.6 Ankthi dhe frika

Ankthi dhe frika shfaqeshin si shoqëruese të dispnesë me intensitet mesatar e të lartë/rëndë. Ankthi u has në 18 raste ose 3.56 % të rasteve, e ishte me intensitet të lehte në 15 raste ose 2,9 % të rasteve dhe me intensitet mesatar në 3 raste ose 0.588% të rasteve.

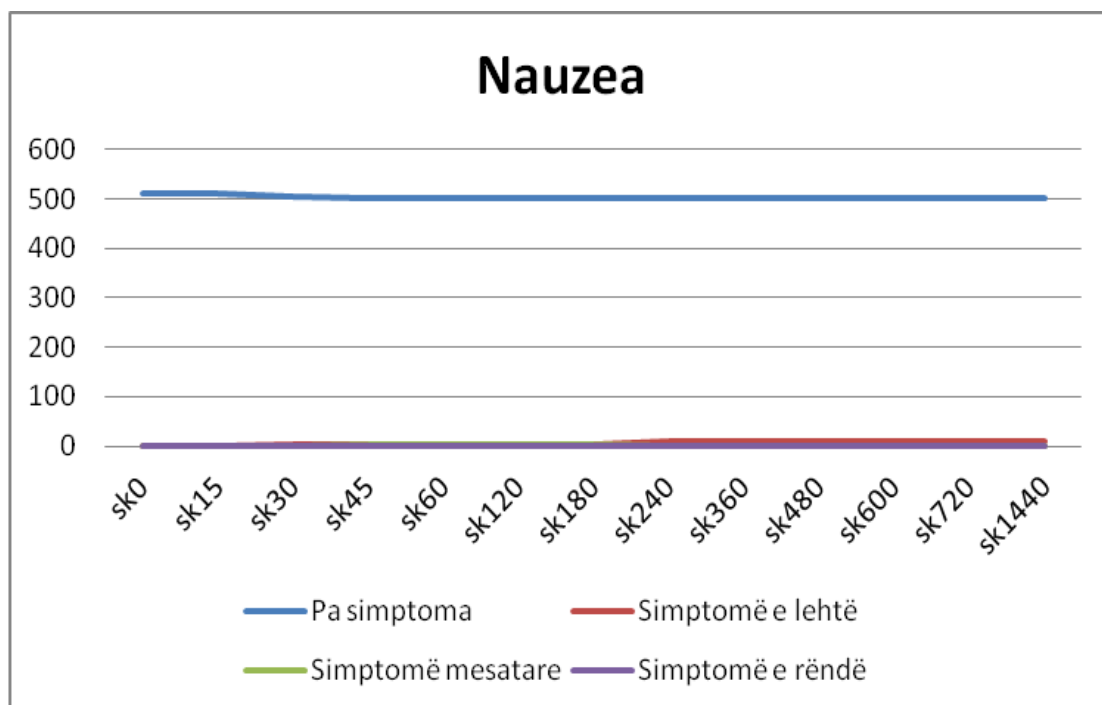
### 5.1.7 Të përzierat

Nauzea është konstatuar në 10 raste apo 1.9% të rasteve në studim. Përgjithësisht fillon 2-3 orë pas fillimit të tokolizës e përsiston për 12÷48 orë.

Në 5 raste ose 0.98% të rasteve kemi patur formë të lehte nauzeje dhe në 5 raste ose 0.98 % të rasteve nauzeja ka qenë e nivelit mesatar. Nauzea haset në më pak se 2% të rasteve

**Tabela 11 Shpërndarja e popullatës studimore sipas efektit anësor “nauze” vlerësuar sipas shkallës Likert**

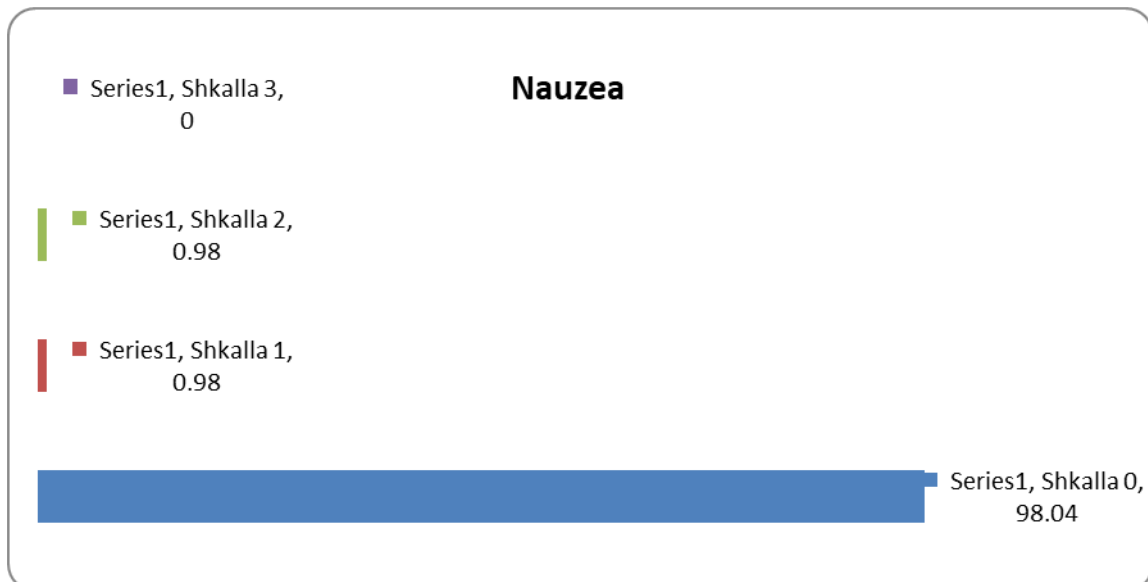
<b>Të përziera</b>	<b>Numri i rasteve</b>	<b>%</b>
0 Mungon	500	98.04
1 E lehtë	5	0.98
2 E mesme	5	0.98
3 E rëndë	0	0.00
Kolmogorow-Smirnov Z= 27.11, p<0.001		



**Grafiku 11 Efekti anësor “nauze” sipas shkallës Likert e intervaleve monitorimit.**

**Tabela 12 Efekti anësor “nauze” sipas shkallës Likert e intervaleve kohore të monitorimit të popullatës në studim**

Nause	t 0	t 15	t 30	t 45	t 60	t 120	t 180	t 240	t 360	t 480	t 600	t 720	t 1440
Pa simptoma	51	51	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	500
Simptom e lehtë	0	0	5	5	5	5	5	10	10	10	10	10	10
Simptom e mesatare	0	0	0	5	5	5	5	0	0	0	0	0	0
Simptom e rëndë	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



**Grafiku 12 Shpërndarja e popullatës studimore sipas efektit anësor “nauze” vlerësuar me shkallën Likert.**

### 5.1.8 Ndjesia e Lodhjes

Përsa i përket ndjesisë së lodhjes, mund të thuhet se ajo shfaqet rrallë, në më pak se 3% të rasteve dhe është kryesisht e formës së lehtë (1.37%). Në 0.78% të rasteve kemi hasur ndjesi lodhjeje me intensitet mesatar dhe në 0.59% të rasteve ndjesi lodhjeje të formës së rëndë. Ndjesia e lodhjes fillonte të shfaqej rreth 3 orë pas fillimit të aplikimit të nifedipinës dhe persistonte deri në 48 orë.

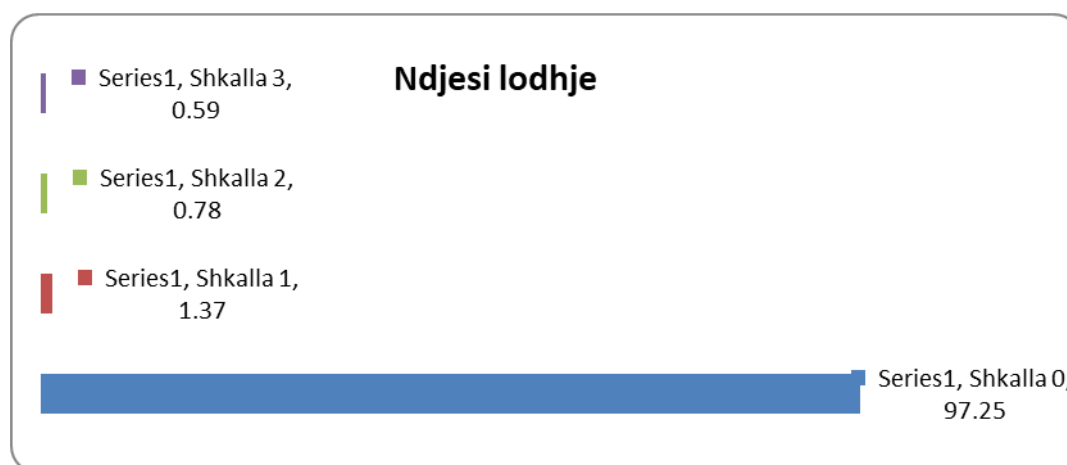
Në asnjë rast ky efekt anësor nuk u bë shkak për ndërprerje të tokolizës, pacientet u asistuan me mbështetje psikologjike, likide e këshillime dietetike.

Rezultatet e mësipërme ilustrohen nga tabelat e grafikët e mëposhtëm:

**Tabela 13 Shpërndarja e popullatës studimore sipas efektit anësor “ndjesi lodhjeje” sipas shkallës Likert**

Ndjesi lodhjeje	Numri i rasteve	%
0 Mungon	496	97.25
1 E lehtë	7	1.37
2 E mesme	4	0.78
3 E rëndë	3	0.59

*Kolmogorow-Smirnov Z= 23.17, p<0.001*



**Grafiku 13 Shpërndarja e popullatës studimore sipas efektit anësor “ndjesi lodhjeje”.**

Nga grafiku duket qartazi fakti se ndjesia e lodhjes është efekt i rrallë anësor që haset në 2.7% të rasteve.

### 5.1.9 Rritja e Frekuencës Kardiake Amtare

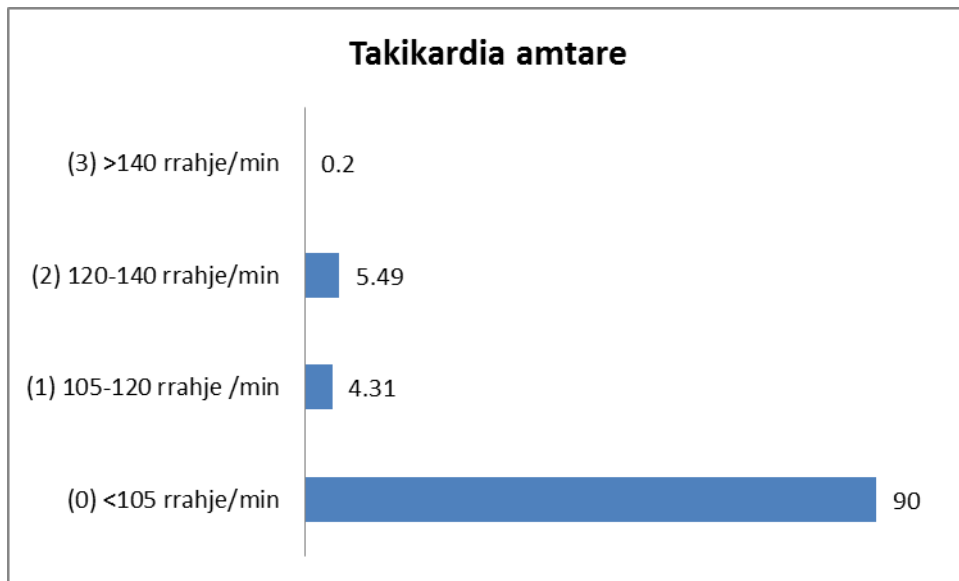
Rritja e FKA haset vetëm në 10% të rasteve në studim. Fillon të shfaqet 15÷20 min pas aplikimit të nifedipinës, arrin vlerat më të larta 1-2 orë pas fillimit të toklizës dhe arrin vlerat plato pas 12 orësh. Kryesisht rritja e FKA ka qenë e formës së mesme (5.49%) dhe e formës së lehtë (4.31%). Pacientet janë mirëmenaxhuar duke përdorur likidoterapi dhe atenolol.

Rritja e Frekuencës Kardiake Amtare u klasifikua në 4 nivele sipas shkallës Likert duke patur parasysh vlerat e FKA dhe nivelin sipas shkallës Likert të simptomatikës së shfaqur.

- 459 paciente FKA<105 Rrahje Zemre/min gjate toklizës nivel(0)
- 22 paciente FKA 105÷120 Rrahje Zemre/min gjatë tokolizës nivel (1)
- 28 paciente FKA 120÷140 Rrahje Zemre/min gjatë tokolizës nivel (2)
- 1 paciente FKA (>140Rrahje Zemre/min gjatë tokolizës nivel (3)

**Tabela 14 Shpërndarja e popullatës studimore sipas rritjes së FKA vlerësuar sipas shkallës Likert.**

Rritja e FKA-së (RZ/min)	Numri i rasteve	%
(0) <105	459	90.00
(1) 105÷120	22	4.31
(2) 120÷140	28	5.49
(3) >140	1	0.20
<i>Kolmogorow-Smirnov Z= 23.019, p&lt;0.001</i>		



**Grafiku 14 Shpërndarja e populates studimore sipas rritjes së FKA vlerësuar sipas shkallës Likert**

Gjatë studimit tonë:

Në 22 paciente ose 4.31% të rasteve ,në periudhën e pikut të rritjes, FKA arriti vlerat 105÷120 RZ/min. Në 28 paciente ose 5.49% të rasteve në periudhën e pikut FKA arriti vlerat 120÷140 RZ/min. Ne 1 paciente patëm takikardi amtare me >140 RZ/min.

Atenolol u përdor për të asistuar pacientet në tokolizë , kur e patën të nevojshme, në 33 raste ose 6.47% të shtatzënave.

### **5.1.10 Takikardia fetale**

Takikardia fetale , RZF>180 rrahje/min, ndodhi në 5 raste ose në 0.98%te rasteve. Rritja e frekuencës kardiake fetale shoqëron rënien e tensionit arterial dhe rritjen e frekuencës kardiake amtare . Ajo fillon kryesisht 1-2 orë pas fillimit të tokolizës dhe rikthehet në baseline rreth 3÷4 orë pas fillimit të tokolizës.

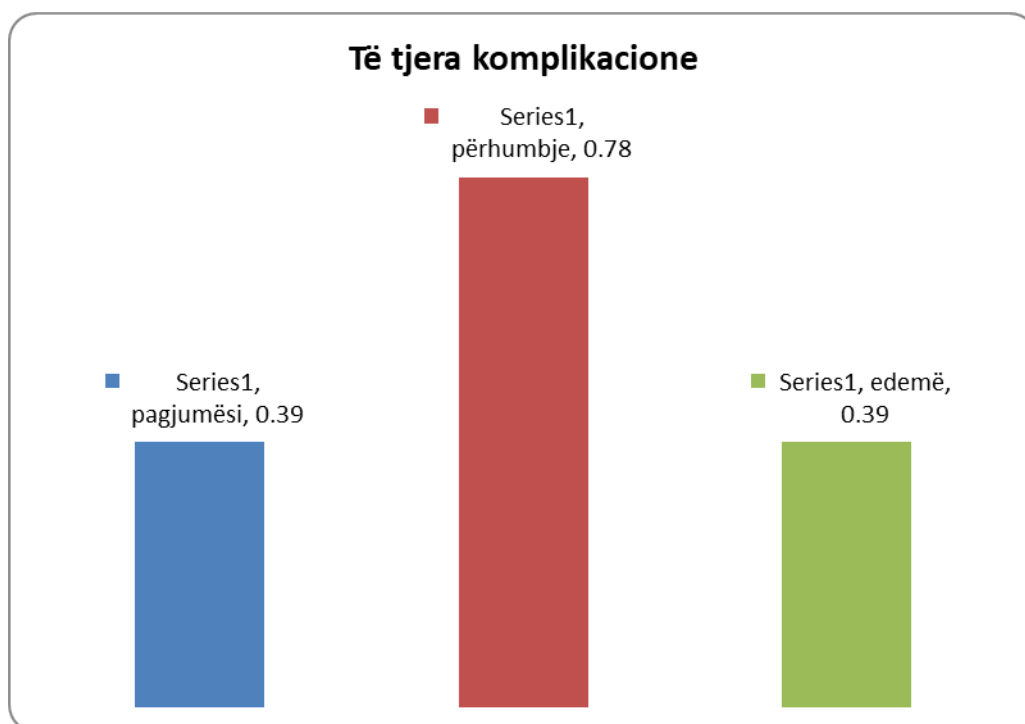
### 5.1.11 Marramendja

Ndjesia e “marrjes së mendjes” është shfaqur në 8 raste ose 1.57% të rasteve dhe ka qenë gjithmone me intensitet të lehtë. Ajo fillonte 1 orë pas fillimit të terapisë e përgjithësisht largohej pas 3÷4 orësh.

### 5.1.12 Efekte të tjera anësore

Në 6 paciente ose 1.17 % të pacienteve patëm **çrregullime të gjumit**, të nivelit 1 sipas shkallës Likert. Dy paciente ose 0,39% e rasteve patën pagjumësi dhe 4 të tjera ose 0.78% patën ndjesi përgjumjeje.

**Edema të lehta periferie**, nivel 1 sipas shkallës Likert, u shfaqen në 2 paciente ose në 0.39% të rasteve. Këto paciente kishin 1 javë që merrnin rregullisht 40 mg nifedipinë orale.



*iku 15 Efekte të ndryshme anësore gjatë tokolizës*

*Graf*



## 5.2 DISKUTIME

Në vendin tonë ka studime dhe disertacione për lindjen para kohe.

Në të gjitha konferencat dhe kongreset kombëtare rajonale dhe ndërkombëtare, lindja parakohe zë një vend të rëndësishëm në diskutimet shkencore.

Nifedipina prej vitesh përdoret si agjent tokolitik dhe në mjaft studime të kryera në botë rezultojnë jo vetëm efektiv, por me efekte anësore më të pakta e më të lehta se të agjentëve të tjerë tokolitik e në avantazh të saj janë edhe rruga e lehtë e aplikimit e kostoja e ulët.

Nga studimet më serioze është një analizë studimore e Cochrane (King 2003) që sugjeron se kalçiblokuesit janë të shoqëruar me mirëqënie më të mirë neonatale dhe me më pak efekte anësore amtare se tokolitikët e tjerë. Studime të ndryshme kanë treguar se Nifedipina orale është më efektive se Ritodrina në trajtimin e Lindjes Parakohe para javës së 34-t të shtatzanisë, si edhe ka profil të efekteve anësore më të lehtë se βagonistët.

Në vitet e para të futjes së Nifedipinës në protokollin e trajtimit LPK, jo rrallë kemi hasur në skepticizmin e pacienteve, personelit të mesëm, por edhe të mjekëve që nuk kishin njohjen e duhur të:

- profilit farmakologjik të medikamentit
- dinamikës së profilit të shenjave jetësore gjatë tokolizës
- dinamikës së efekteve anësore të Nifedipinës.

Skepticizmi kishte të bënte jo vetëm me profilin farmakologjik të medikamentit, por veçanërisht me regjimin e medikamentit të përdorur në tokolizë. Në botë ka studime të shumta të referuara për doza me të larta të përdorimit të nifedipinës, me 60-80 mg të aplikuara brenda 2 orëve të para, pasuar me 20 mg çdo 4-6 orë pa kaluar 160mg Nifedipinë orale në 24 orë.

***Skepticizmi për doze ditore deri 60-80 mg në 24 orë është i pajustificuar shkencërisht.***

Praktika klinike dhe studimet e kryera në botë ashtu si edhe ky studim kanë treguar se nifedipina është një tokolitik efektiv edhe i sigurt.

***Skepticizmi për efektivitetin e sigurinë e nifedipinës është i pajustificuar shkencërisht.***

Tashmë, pas shumë vitesh eksperiencë me nifedipinën si agjent tokolitik skepticizmi në lidhje me përdorimin e nifedipinës i ka lënë vendin një tokolizë të zgjatur në kohë (më shumë se shtatë ditë) me dëshirën e mirë të mjekëve obstetër-gjinekolog për të arritur mosha shtatzanie me mbijetueshmëri të mirë fetale në vendin tonë.

Experienca jonë tregoi se, në qoftë se shtatzana mbështetet psikologjikisht, sqarohet se efektet anësore të tokolizës janë të mundshme, por të trajtueshme e të përballueshme me asistencën tonë, ato e përballojnë shumë më mirë çdo efekt anësor.

Pacientet përballojnë më mirë çfarëdo situatë në qoftë se sqarohen dhe ndjejnë se kjo është një “betejë” ku nuk janë vetëm, në jemi aty bashkë me to për t’i asistuar e ndihmuar me gjithë potencialet tona, me një qëllim të vetëm të përbashkët, atë të mbijetesës dhe mirëqenies më të mirë psiko-fizike të të porsalindurit. Sqarimi se efektet anësore të nifedipinës janë hasur edhe më parë, por me asistencën tonë mjekësore e durim, janë përballuar me sukses, bën që shtatzanat të përjetojnë me mirë, më lehtë efektet anësore të nifedipinës.

Terapia me likide, orale e venoze, kishte një impakt shumë pozitiv në parandalimin, lehtësimin, dhe trajtimin e efekteve anësore të nifedipinës dhe në suksesin e tokolizës. Pacientet e trajtuara me likide bënin rënie më të lehta të TA, rritja e FKA ishte më e lehtë, dhimbja e kokës ishte më e lehtë e më e përballueshme, dispnea shfaqej më rrallë. Pacientet e trajtuara në këtë mënyrë nuk e ndërprejnë tokolizën. Përgjithësisht likidet e marra konsistonin në përdorim të likideve orale si dhe 500ml÷1000ml sol. fiziologjik 0.9% IV.

Ajo që binte në sy ishte se pacientet të cilat merrnin vendimin të linin tokolizën për arsye të efekteve anësore të Nifedipinës (dhimbje e fortë koke, dispne, palpitatione),

në qoftë se fillonin të merrnin mbështetje psikologjike, likide dhe sipas rastit ndonjë dozë të lehtë të ndonjë medikamenti që lehtësonte simptomatikën (500 mg paracetamol, 25 mg atenolol në rast takikardie e dispneje për shkak të saj; oksigjeneroterapi e lehtë), përballonin shumë mirë efektet anësore e vazhdonin me sukses tokolizën. Rastet më të spikatura, i përkasin kryesisht moshave të shtatzanisë më të vogla se 28 javë. Pasiguria për mbijetesën e neonatit, është një katalizator i vërtetë për kalimin nga grupi i parë tek grupi i tretë gjatë këtij studimi {studimi ka tre grupe pacientesh: grupi I me paciente (280) që filluan tokolizën pa këshillimet mbi efektet e mundshme anësore të Nifedipinës dhe mundësitë e menaxhimit të tyre; grupi II me 230 paciente që filluan tokolizën duke u informuar paraprakisht për efektet anësore të nifedipinës dhe mundësitë e menaxhimit të tyre për hir të impaktit të tokolizës së suksesshme në mirëqënien fetale; grupi III me 45 paciente të grupit I që për shkak të efekteve anësore të nifedipinës ndërprejnë tokolizën, por pas asistencës e këshillimeve të nevojshme u rikthyen në terapi. }

### **Rast klinik**

*Ndër rastet më të spikatura, mund të përmend një paciente 20 vjeçare, primipare, VCP gr III, BMI të ulët, që çoi deri në term një shtatzëni gemelare, duke u trajtuar për LPK gjatë tremujorit të tretë (deri në javën e 34-t të shtatzanisë). Pacientia rezultoi me regurgitacion mitral gradë e parë, anemi dhe shfaqti të gjitha efektet anësore të Nifedipinës.*

*Me mbështetje psikologjike të vazhduar, likido terapi, atenolol (25mg çdo 12 orë), paracetamol (500mg) arriti të trajtonte me sukses të plotë rrezikun e LPK dhe shtatzania e saj rezultoi me të porsalindur me mirëqenie të plotë psiko fizike ,në javën e 38-të të shtatzanisë).*

Zbulimi i një tokolitiku ideal është ende një objektivi për tu arritur në të ardhmen. Ka pesë klasa tokolitikësh, dhe secili medikament ka potencialin përkatës tokolitik, por edhe efektet anësore që shoqërojnë tokolizën.

Çdo vend ka specifikat e tij dhe vendi ynë ka problematikat e tij përse i përket asistencës mjekësore të neonatit, mbijetueshmërisë e sëmundshmërisë në mosha të vogla shtatzanie, kjo ka rezultuar në një tendencë të mjekëve obstetër për të zgjatur

kohën e përdorimit të tokolizës, kur është e mundur, deri në mosha shtatzanie kur mbijetesa e të porsalindurit prematur është më e sigurtë. Në botë tokoliza aplikohet për periudha kohore më të shkurtra (48 orë, ka referime edhe 7 ditore), sigurisht këto studime janë të kryera në vende me mbijetueshmëri të të porsalindurit shumë me të mirë se në vendin tonë.

Ndërprerja e trajtimit për shkak të efekteve anësore, në studimin tonë nuk vlerësohet e rëndësishme, ndodhi në 12 raste pra në 2% të rasteve të studiuara, duke patur parasysh edhe kujdesin tonë maksimal në vitet e para, skepticizmin që shoqëron përdorimin e nifedipinës, si edhe subjektivizmin që shoqëron vlerësimin e ankesave nga pacientet. Të gjitha këto justifikojnë pse ndërprerja e terapisë tokolitike me nifedipinë tek ne rezultoi gjithsesi më e lartë se në një studim sistematik të COCHRANE, ku rezultonte 0.2%.

Gjatë studimit tonë nuk kemi patur raste të edemës pulmonare të shkaktuara nga nifedipina. Nifedipina në të vërtetë akuzohet më pak se tokolitikët e tjerë përse i përket edemës pulmonare . Teorikisht, përdorimi i njëkohshëm i disa tokolitikëve p.sh., nifedipina me indometacinën dhe mbingarkesë hidrike, mund të rrisë rrezikun për EPA.

*Në eksperiencën klinike, gjatë kohës së këtij studimi, më kanë bërë përshtypje të veçantë dy raste me EPA, ku në të dy rastet në terapi aplikohej edhe nifedipina.*

### **Rast klinik**

*Pacientia trajtohej me nifedipinë, për arsye të rrezikut të LPK, por edhe me antibiotikoterapi (aplikuar intravene me përfuzione 2000cc) për infeksion urinar. Gruaja ishte me gjendje virale që shpërtheu papritur, nga një kollë e lehtë që nuk referohej, për 24 orë pacientia bëri dispne të rëndë, cianoze dhe kaloi në edemë pulmonare. Pacientia u trajtua e shpëtoi sëbashku me bebin. Lindja ndodhi kohë më vonë.*

### ***Rast klinik***

*Rasti i dytë ishte një shtatzëna që kishte lindur me SC, për arsye të preeklampsisë, por që pati një gjendje virale, me temperature e probleme respiratore para dhe pas lindjes. Pacientia trajtohej me nifedipinë e antibiotikoterapi venoze. Pacientia beri EPA, që u trajtua dhe pas disa ditësh doli nga spitali.*

*Sigurisht në të dy rastet gjendja virale u akuzua si shkaktare e EPA-së. Mos vallë nifedipina e përdorur në kontekst të caktuar ndihmon precipitimin në edeme pulmonare? Keto dy raste nuk u përfshinë në studim.*

Studimi është kryer në një institucion të rëndësishëm të llojit të vetë në vendin tonë, ndaj mund të lejojë përgjithesime të moderuara në përpilimin e protokolleve.

**Një nga kufizimet e këtij studimi është subjektivizmi.** Natyrisht që subjektivizmi është pjesë e natyrës njerëzore, i pritshëm dhe i pranueshëm, kur bëhet fjalë për të shprehur intensitetin e një simptomatike të caktuar. Për ndryshime gati të njëjta të profilit të shenjave jetësore, kemi shfaqje ose jo të efekteve anësore, edhe këto të përjetuara në mënyra të ndryshme dhe të vlerësuara në mënyra të ndryshme. Ka patur mjaft raste që efektet anësore mund të jenë shfaqur në shtatzana me ndryshime më të lehta të profilit të shenjave jetësore, apo intensiteti i tyre ka qenë më i lartë se në shtatzana me ndryshime më të mëdha në profilin e shenjave jetësore.

Ajo që bie në sy e vlen të ritheksohet është se e njëjta grua ka ndryshime të shprehura të përjetimit të intensitetit të efekteve anësore të shfaqura, në qoftë se asaj i sqarohet paraprakisht pritshmeria për efektet e mundshme anësore, fakti që mund të evitohen. lehtësohen me këshillime të posaçme për dietën apo me medikamente të caktuara. Shprehja më e qartë e këtij fenomeni është rikthimi në tokolizë dhe përballimi me sukses i tokolizës nga paciente që e ndërprejnë për arsye të efekteve anësore dhe u rikthyen pas rikëshillimit e asistencës të marrë për sa më sipër kam shkruar.

Mënyra si organizmi percepton dhe reagon ndaj ndryshimeve lidhet me karakteristikat e tij adaptuese. Dashuria amtare për krijesën e vogël brenda saj e dëshira për të bërë më të mirën për mbijetesën e mirëqenien psikofizike të fëmijës është katalizatori më i

fuqishëm për përballimin e efekteve anësore të tokolizës dhe rezulton i pakushtëzuar nga mosha, arsimi, punësimi, vendbanimi, pariteti.

Gjatë studimit tonë nuk kemi gjetur ndikim të nifedipinës në vlerësimet Ekografike të rritjes fetale dhe Doppler-it fetal.

Nuk kemi patur mundësi të bëjmë ndjekje të fëmijëve të ekspozuar in utero ndaj nifedipinës, në vitet e para të jetës.

Studime të kryera në kafshë (kryesisht dele) tregojnë për ndryshime të parametrave fluksimetrikë fetale (rënie të PI në arterien umbilikale, rënie të pulsatilitetit në arterien uterine). Natyrisht që dozat e medikamentit në studim, të përdorura në kafshë janë më të larta se ato të përdorura në njerëz.

Ka studime në njerëz që tregojnë rënie të PI-së në AU 15minuta pas përdorimit të 10 mg nifedipinë sublinguale.

Në studimin tonë nifedipina është përdorur vetëm orale dhe doza maksimale ditore ka qenë 60-80 mg/ditë, ndërkohe që maksimumi i lejuar është 160 mg/24 orë. Shumë studime në njerëz tregojnë për mungesë të rënies së fluksit të gjakut uterin gjatë përdorimit të nifedipinës.

Guclu ishte i pari që studioi parametrat e Doppler-it fetal 48 orët e para të tokolizës. Ai nuk gjeti ndryshime në PI të AU-së, por vuri re rënie të PI-së në ACM dhe në AU.

Një studim i Cochrane që janë përdorur kalçiblokuesit konkludoi se mirëqenia fetale ishte më e mirë se pas përdorimit të betamimetikeve.

Houtzager dhe bashkëpunëtorët studiuuan deri në moshën 9÷12 vjeç 48 fëmijë, të ekspozuar intrauterin ndaj nifedipinës. Ata nuk gjetën efekte negative psikosociale dhe të funksionit motor. Ndonëse studimet në kafshë tregojnë për efekte anësore fetale të lidhura me përdorimin e nifedipinës, studimet në njerëz tregojnë për efekte anësore fetale shumë të pakta.

Tokoliza e zgjatur me Nifedipinë, me dozë 40 mg ÷ 60 mg Nifedipinë orale gjatë 24 orëve, nuk ka rezultuar të shoqërohet me probleme afatshkurtra feto-amtare.

Megjithatë, ne nuk kemi mundur të kryejmë studime të mirëkontrolluara, të zgjatura në kohë përse i përket mireqënies së nënave e fëmijëve të ekspozuar ndaj nifedipinës. Studime të tilla janë të pakta edhe në botë, por shpresojmë që do të mundësohen në të ardhmen.

Subjekt i këtij studimi ishin efektet anësore të Nifedipinës gjatë terapisë tokolitike.

### **PËRFUNDIME KONKLUZIONE dhe REKOMANDIME**

#### **PËRFUNDIME**

Përpjekjet për të parandaluar lindjen para kohe, për të mundësuar aplikimin e kortikoterapisë, asistencën e përshtatshme të Shërbimit të Neonatologjisë, apo frenimin e lindjes para kohe janë pjesë e rëndësishme e punës sonë të përditshme.

Studimet kanë treguar se efektet anësore të nifedipinës janë më të lehta kur doza e medikamentit të aplikuar në 24 orë është deri 60 mg, të aplikuar në rrugë orale. Kjo është në fakt edhe doza e përdorur gjatë studimit tonë.

Efektiviteti i mirë si tokolitik (94% e rasteve patën tokolizë të suksesshme për të paktën 48 orë), efektet anësore më të pakta e të lehta se të agentëve të tjerë tokolitik, aplikimi i lehtë dhe kosto e ulët justifikojnë përzgjedhjen e Nifedipinës si tokolitik i linjës së parë.

Eksperienca jonë në përdorimin e Nifedipinës na ka treguar se po të monitorojmë me kujdes parametrat vital, të observojmë me kujdes veprimin e Nifedipinës, të zbulojmë e trajtojmë në kohë efektet anësore të saj, trajtimi me nifedipinë tolerohet mirë nga pacientet e tokoliza rezulton e sigurtë dhe e suksesshme.

*Monitorimi i Tensionit Arterial Amtar, Frekuencës Kardiake Amtare e Fetale, është i domosdoshem për një tokolizë të sigurt për mirëqenien amtare dhe fetale.*

Ndryshimet në profilin e shenjave jetesore, bëjnë që monitorimi i tyre periodik, i parapërcaktuar të jetë i domosdoshëm dhe na mundëson një terapi tokolitike të sigurt. Mbështetja psikologjike e pacienteve, terapia me likide (venoze e orale), e trajtime të lehta simptomatike kanë bërë të mundur që edhe paciente që e kanë ndërprerë tokolizën me Nifedipinë ta rifillojnë atë e ta suportojnë me sukses (45 nga 280 paciente



të pakëshilluara në mënyrën e duhur, apo 16% e këtyre rasteve , ndërprejnë terapinë për shkak të efekteve anësore ,por u rifutën në tokolizë pas këshillimeve e asistencës së përshtatshme).

Dëshira për të bërë më të mirën për mbijetesën e mirëqenien psikofizike të fëmijës është katalizatori më i fuqishëm për përballimin e efekteve anësore të tokolizës dhe rezulton i pakushtëzuar nga mosha, arsimi, punësimi, vendbanimi, pariteti.

Efektet anësore të nifedipinës rrallë mund të bëhen shkak për ndërprerje të tokolizës (në studimin tonë ndodh në përqindje më të lartë se në botë) .

Sqarimi, mbështetja psikologjike e këshillimi i pacientes mund të ulë intensitetin e referuar të efekteve anësore me të paktën një nivel të shkallës së vlerësimit Likert.

Përdorimi i njëkohshem i nifedipinës me disa medikamente të tjera në literaturë thuhet se shoqërohet me rrezikshmëri të rritur për problematika të caktuara të sqaruara më sipër.

Kundërindikacione relative për përdorimin e nifedipinës është përdorimi i njëkohshem me βagonistet apo MgSO<sub>4</sub> për shkak të hipotensionit.

Përdorimi i nifedipinës, shoqëruar me ngarkesë likidesh dhe probleme pulmonare të mëparshme, mund të shoqërohen me rritje të rrezikut për EPA, megjithatë kjo i ngelet për tu saktësuar studimeve të metejshme.

Gjatë studimit u vu re se ndryshimi i profilit të shenjave jetësore dhe shfaqja e efekteve anësore nuk ndikohej nga mosha, arsimimi, punësimi, vendbanimi, pariteti.

Mbështetja psikologjike, shtesa në likide, medikamente të caktuara për trajtimin e problematikave të mundshme gjatë trajtimit (paracetamol, atenolol), rezultuan të kenë impakt pozitiv në suksesin e terapisë tokolitike.

## KONKLUSIONE

Nifedipina, në studimin tonë, ashtu si edhe në bazë të experiencës klinike të referuar nga studime të shtrira në kohë jashtë vendit, rezulton si tokolitik efektiv, më i sigurt në përdorim se agjentet e tjerë tokolitikë.

Përdorimi i nifedipinës si agjent tokolitik mund të shoqërohet me ndryshime të rëndësishme të profilit të shenjave jetesore dhe shfaqjen e efekteve anësore të trajtuara e analizuara në këtë studim.

Monitorimi i parametrave vital feto-amar është i domosdoshëm për një trajtim të sigurt e të suksesshëm.

Këshillimet e nënës për efektet anësore e menyrat e menaxhimit të tyre janë të një rëndësie të vecantë për suksesin e trajtimit.

Mbështetja psikologjike, përdorimi i terapisë me likide, medikamente për të lehtësuar simptomat, këshillimet dietetike, rezultojnë se i zbutin efektet anësore të nifedipinës, e kanë impakt pozitiv në suksesin e terapisë tokolitike me Nifedipinë.

Parandalimi, evidentimi në kohën e duhur e trajtimi i efekteve anësore të Nifedipinës gjatë terapisë tokolitike na mundëson trajtim të suksesshëm të lindjes parakohe.

Terapia e suksesshme tokolitike dhe gjithë sfondi i faktorëve të domosdoshëm për këtë sukses, të trajtuara më sipër, kanë impakt pozitiv në mirëqënien psikofizike fetale, amtare, familjare, shoqerore.

## REKOMANDIME

- Nifedipina, e përdorur sipas protokollit të tokolizës të paraqitur në këtë studim, rezulton efektive dhe e sigurtë.
- Dozat ditore deri në 60mg kanë efekte anesore më të pakta se dozat më të larta.
- Doza ditore e Nifedipinës nuk duhet të kalojë 160mg.
- Nifedipina duhet të përdoret vetem orale.
- Nifedipina duhet të merret 90 minuta në distancë nga ushqimi.
- Profili i shenjave jetësore duhet të monitorohet regullisht gjatë tokolizës.
- Likidoterapia në fillim të mjekimit e këshillimi i përshtatshëm ndihmojnë në suksesin e tokolizes.
- Mbështetja psikologjike ka impakt pozitiv në mbarëvajtjen e tokolizës.
- Paracetamoli (për dhimbjen e kokës) dhe atenololi mund të përdoren kur janë të nevojshëm dhe ndikojnë pozitivisht në vazhdimin e terapisë.

Studime të mirëkontrolluara të shtrira në kohë për sa i përket mirëqenies së shtatzanave e fëmijeve të ekspozuar ndaj nifedipinës shpresojmë të kryhen në të ardhmen.

## REFERENCAT

1. World Health Organization (WHO) (1977): *Recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO October 14 1976. Acta Obstet Gynecol Scand 56:247-253*
2. Mathews TJ, MacDorman MF. (2010) *Infant mortality statistics from the 2006 period linked birth/infant death data set. Natl Vital Stat Rep. Apr 30;58(17):1-31.*
3. *Williams Obstetrics 2011 ,23-d edition*
4. Johnson, M. J.,Wootton, S. A.,Leaf, A. A.&Jackson, A. A. Preterm birth and body composition at term equivalent age: a systematic review and metaanalysis. *Pediatrics*130,e640-e649 (2012).
5. Lorch SA, Baiocchi M, Ahlberg CE, Small DS. (2012) *The differential impact of delivery hospital on the outcomes of premature infants. Paediatrics 130(2):270-8. Epub 2012 Jul 9.*
6. Crowther CA, McKinlay CJD, Middleton P, Harding JE. (2011) *Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 6. Art. No.: CD003935. DOI: 10.1002/14651858.CD003935.pub3*
7. *Maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy and the postpartum period. Mastorakos G, et al. Ann N Y Acad Sci. 2000 PMID:10818396*
8. *Reproductive corticotropin –releasing hormone. Vitoratos N, et al. Ann NY Acad Sci. 2006 PMID:10376266*
9. *Smith et al. Patterns of Plasma Corticotrophin Releasing Hormone, Progesterone, Estradiol and Estriol Change and the Onset of Human Labour. Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism, 2009; DOI: 10. 1210/jc. 2008-2257*
10. *Lamont RF. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm birth. BJOG.2003;110(Suppl20):71-5*
11. *Romero R, Espinosa J, Goncalves LF,Kusanovic LP,Friel L, Hassan S. The role of inflammation and infection in preterm birth.2007;25;21-39*

12. Kumar D, Fung W, Moore RM, et al. Proinflammatory cytokines found in amniotic fluid induce collagen remodeling, and apoptosis and biophysical weakening of cultured fetal membranes. *2006;25:21-39*
13. Mechanisms of thrombin-induced myometrial contractions: Potential targets of progesterone. Niashimura F, et al. *Plos One 2020 PMID:32365105*
14. Goldenberg RI, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet. 2008;371:75-84*
15. Hua R, Pease JE, Sooranna SR, et al. Stretch and inflammatory cytokines drive myometrial chemokine expression via NF- $\kappa$ B activation. *Endocrinology .2012;153:481-91*
16. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauvé R, Liston R, et al. (2000) The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. *JAMA;284:843-9*
17. Management of Preterm Labor. (2012) ACOG Practice Bulletin No. 127. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol Jun;119(6):1308-17*
18. Anotayanonth S, Subhedar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. (2004) *Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No: CD004352. DOI: 10.1002/14651858.CD004352. pub.2.*
19. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. (2005) Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev, Issue 3. Art. No.: CD004452. DOI: 10.1002/14651858.pub.2. British National Formulary [http://bnf.org]*
20. Soraisham AS, Dalgleish S, Singhal N. (2010) Antenatal indomethacin tocolysis is associated with an increased need for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Obstet Gynaecol Can; 32:435*
21. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. (1999) Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol;94:869-77.*
22. Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, O'Brien K, Windrim R. (2007) Randomised double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labour. *Canadian Preterm Labour Nitroglycerin Trial Group. Am J Obstet Gynaecol;196:37.e1-37.e8*

23. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. (2002) Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060
24. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. (2009) Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661. DOI 10.1002/14651858.CD004661
25. Braunwald E. Mechanism of action of calcium-channelblocking agents. *N. Engl J Med* 1982; 307:1618-27.
26. Ferguson JE 2nd, Schutz T, pwrshe R, Stevenson DK, Blaschke T. Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1485-90.
27. Clinical Guideline No. 1(B). Tocolytic drugs for women in preterm labour. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2002.
28. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study. *BMJ*;338:b744
29. Khan K, Zamora J, Lamont RF, Van Geijn Hp H, Svare J, Santos- Jorge C, et al. (2010) Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.*;23:1030–8.
30. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002255
31. Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:13745.