

Современный токолиз и побочные эффекты токолитиков

О.Р.Баев[✉], О.Н.Васильченко, А.О.Карапетын

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Актуальность. Токोलитическая терапия является единственным методом, который используется при лечении беременных при преждевременных родах. Однако эффективность и безопасность этой терапии по-прежнему остаются предметом дискуссий. Одним из наименее изученных вопросов этой проблемы является безопасность терапии, которая в первую очередь проявляется частотой побочных эффектов.

Цель: провести сравнительное исследование безопасности наиболее распространенных токолитиков – atosiban, nifedipine и hexoprenaline sulfate.

Материал и методы. В исследование вошли 173 беременные с угрожающими преждевременными родами в сроке от 28 до 34 нед. В 54 наблюдениях проведен токолиз нифедипином, 57 – atosibanом, 62 – hexoprenalinom. Для оценки эффективности токолиза использованы клинические и инструментальные методы контроля (ультразвуковое исследование с цервикометрией). Первичными точками исхода являлась частота пролонгирования беременности на 48 ч и частота побочных эффектов, в том числе потребовавших прекращения токолиза.

Результаты. Пролонгирование беременности на 48 ч достигнуто в группах нифедипина, atosiban и hexoprenaline sulfate соответственно у 46 (85,19%), 55 (96,49%) и 53 (77,40%) беременных. Atosiban показал достоверно более высокую эффективность. В 8 наблюдениях токолиза нифедипином и 3 – hexoprenalinom протокол токолиза не был выполнен в связи с непереносимостью лечения. В этих наблюдениях имела место наиболее высокая частота преждевременных родов. После исключения этих наблюдений из анализа различий в частоте пролонгирования беременности не было. Общая частота наблюдений побочных эффектов в группах составила 38,9, 12,3 и 82,3% и была достоверно меньшей в группе atosiban, чем нифедипина и hexoprenaline sulfate.

Выводы. На эффективность токолиза оказывает влияние переносимость препаратов. Atosiban показал лучший из трех препаратов профиль безопасности. При сопоставимой эффективности atosiban показал себя препаратом, который в большей степени, чем нифедипин и hexoprenaline sulfate, отвечает современным требованиям, предъявляемым к токолитикам.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолиз, токолитическая терапия, nifedipine, atosiban, hexoprenaline sulfate.

[✉]o_baev@oparina4.ru

Для цитирования: Баев О.Р., Васильченко О.Н., Карапетын А.О. Современный токолиз и побочные эффекты токолитиков. Гинекология. 2018; 20 (2): 46–50. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.46-50

Modern tocolysis and adverse effects of tocolytics

O.R.Baev[✉], O.N.Vasilchenko, A.O.Karapetyan

V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

Relevance. Tocolytic therapy is the only method that is used in the treatment of pregnant women with preterm labor. However, the effectiveness and safety of this therapy is still a matter of debate. One of the least studied issues of this problem is the safety of therapy, which is primarily manifested by the frequency of side effects.

The aim is to carry out a comparative study of the safety of the most common tocolytic agents - atosiban, nifedipine and hexoprenaline sulfate.

Material and methods. The study included 173 pregnant women with threatening premature births in a period of 28 to 34 weeks. In 54 cases, tocolysis with nifedipine, 57 with atosiban, 62 with hexoprenaline was performed. To assess the effectiveness of tocolysis, clinical and instrumental methods of control (ultrasound with cervicometry) were used. The primary outcome points were the frequency of prolongation of pregnancy at 48 h and the incidence of side effects, including those requiring the termination of tocolysis.

Results. Prolongation of pregnancy at 48 h was achieved in groups of nifedipine, atosiban and hexoprenaline sulfate, respectively in 46 (85.19%), 55 (96.49%) and 53 (77.40%) pregnant. Atosiban showed significantly higher efficacy. In 8 cases of tocolysis with nifedipine and 3 - hexoprenaline, the tocolysis protocol was not performed due to intolerance of treatment. In these observations, the highest frequency of preterm labor occurred. After excluding these observations from the analysis of differences in the frequency of prolongation of pregnancy was not. The overall frequency of adverse events in the groups was 38.9, 12.3 and 82.3%, and was significantly lower in the atosiban group than nifedipine and hexoprenaline sulfate.

Conclusions. The effectiveness of tocolysis is affected by the tolerability of the drugs. Atosiban showed the best of the three drug safety profile. With comparable efficacy, atosiban has proven to be a drug that, to a greater extent than nifedipine and hexoprenaline sulfate, meets the current requirements for tocolytic drugs.

Key words: premature birth, tocolysis, tocolytic therapy, nifedipine, atosiban, hexoprenaline sulfate.

[✉]o_baev@oparina4.ru

For citation: Baev O.R., Vasilchenko O.N., Karapetyan A.O. Modern tocolysis and adverse effects of tocolytics. Gynecology. 2018; 20 (2): 46–50. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.46-50

Преждевременные роды входят в группу больших акушерских синдромов, что обусловлено не только общностью патогенетических механизмов, но и удельным весом в структуре перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. Среди наиболее важных мероприятий, направленных на снижение частоты преждевременных родов, большую роль играет токолитическая терапия. Основными препаратами для токолиза являются: селективные β_2 -адреномиметики, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы циклооксигеназы (индометацин), сульфат магния, atosiban.

В настоящее время наиболее часто используемым токолитиком остаются препараты группы β -адреномиметиков (в частности, hexoprenaline sulfate), однако у данной группы препаратов существует множество противопоказаний для использования: сердечно-сосудистые заболевания матери (стеноз устья аорты, миокардит, тахикардия, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения

сердечного ритма); гипертиреоз; закрытоугольная форма глаукомы; инсулинзависимый сахарный диабет; дистресс плода, не связанный с гипертонусом матки. Также эти препараты имеют много побочных эффектов как со стороны матери (тошнота, рвота, головные боли, гипокалиемия, повышение уровня глюкозы крови, беспокойство, тремор, тахикардия, одышка, боли в груди, отек легких), так и со стороны плода (тахикардия, гипербилирубинемия, гипокальциемия).

Одним из наиболее популярных токолитиков в России продолжает оставаться сульфат магния, несмотря на отсутствие у него явного токолитического эффекта. Современных рекомендаций его использования в качестве токолитика нет. В большинстве стран магния сульфат не зарегистрирован в качестве токолитического средства, но допустим к применению у беременных при гипомagneмизме, пре- и эклампсии. Отмечаются следующие побочные эффекты при внутривенном введении препарата: при гипермагнезии – брадикар-

дия, диплопия, прилив крови к лицу, потливость, снижение артериального давления, угнетение деятельности сердца и центральной нервной системы, тревога, головная боль, слабость, атония матки, гипотермия, вторичная гипокальциемия с признаками вторичной тетании. Имеются исследования, показывающие снижение риска церебрального паралича у детей, родившихся до 32 нед беременности [3]. В связи с этим в современных условиях сульфат магния применяют для нейропротекции плода при угрожающих или начавшихся преждевременных родах.

В течение последних лет наблюдается постепенная смена приоритетов в применении токолитических препаратов, и в большинстве стран гексопреналин и сернокислая магнезия заменены на блокатор окситоциновых рецепторов атозибан и блокатор кальциевых каналов нифедипин [4–7]. Данная смена обусловлена высокой частотой побочных эффектов при использовании гексопреналина и неэффективностью сернокислой магнезии [8, 9]. В то же время остается невыясненным, какой из применяемых в настоящее время токолитиков имеет преимущества при ведении беременных с угрожающими преждевременными родами. Последнее многоцентровое исследование APOSTEL III не обнаружило существенных различий в материнских и перинатальных исходах между группами женщин, получавших лечение нифедипином или атозибаном [10]. Тем не менее результаты исследования противоречивы. Так, имела тенденция к более высокому уровню перинатальной смертности в группе нифедипина, которая не соответствовала подтвержденным данным частоты сепсиса [11–13]. Напротив, частота бронхопупулярной дисплазии имела тенденцию к повышению в группе атозибана. При отсутствии различий в продолжительности пролонгирования беременности в целом после исключения беременных с преждевременным излитием вод период пролонгирования беременности на фоне применения нифедипина оказался в среднем на 10 дней больше, но это не сочеталось с улучшением перинатальных исходов. Полученные авторами результаты не выявили различий в частоте побочных реакций. Однако в другом крупном когортном исследовании была показана более высокая частота гипотензии и тахикардии при использовании для токолиза нифедипина [14–16].

В связи с изложенным по-прежнему представляет научный и практический интерес сравнение не только эффективности, но и безопасности наиболее часто применяемых токолитиков – гексопреналина сульфата, нифедипина и атозибана.

Материал и методы

В исследование вошли 173 беременные с угрожающими преждевременными родами в сроке беременности от 28 до 34 нед.

Критерии включения в исследование:

- Удовлетворительное состояние беременной и плода.
- Целый плодный пузырь.
- Срок беременности 24–33 нед 6 дней.
- Зарегистрированная сократительная деятельность матки (4 схватки и более за 30 мин продолжительностью не менее 30–40 с).
- Раскрытие шейки матки от 1 до 3 см и укорочение на 75% от исходной величины.
- Информированное согласие пациентки.

Критерии исключения:

- Тяжелые состояния беременной, требующие родоразрешения в экстренном порядке (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тяжелая преэклампсия, эклампсия и др.).
- Дистресс плода.
- Врожденные пороки развития плода или плаценты.
- Антенатальная гибель плода.
- Хориоамнионит или другой острый инфекционный процесс.
- Повышенная чувствительность к препаратам.

Токотическую терапию начинали сразу после установления диагноза, уточнения срока беременности, оценки состояния матери и плода, критериев включения/исключения,

оценки противопоказаний к применению препарата. В 54 наблюдениях проведен токолиз нифедипином, 57 – атозибаном, 62 – гексопреналином.

Схема токолиза нифедипином:

- 20 мг per os; далее – если сокращения матки сохраняются – через 30 мин 20 мг повторно, затем по 20 мг каждые 3–8 ч в течение 48 ч по показаниям;
- или 10 мг сублингвально, затем, при необходимости, каждые 20 мин по 10 мг (максимальная доза в течение первого часа 40 мг), затем каждые 4 ч по 20 мг до 48 ч. Максимальная доза 160 мг/сут.

Продолжительность токолиза – 48 ч.

Схема токолиза атозибаном:

- I этап – внутривенно медленно (в течение 1 мин) вводили 0,9 мл (1 флакон) атозибана без разведения (начальная доза 6,75 мг).
- II этап – в течение 3 ч производили инфузию атозибана в дозе 300 мкг/мин (доза атозибана 18 мг/ч).
- III этап – продолжительная, до 45 ч, инфузия атозибана в дозе 100 мкг/мин (доза атозибана 6 мг/ч).

Общая продолжительность лечения не превышала 48 ч. Максимальная доза атозибана на весь курс составляла 330 мг.

Схема токолиза гексопреналина сульфатом:

- I этап – внутривенно медленно (в течение 1 мин) вводили 2 мл гексопреналина без разведения (начальная доза 10 мкг).
- II этап – в течение 3 ч производили инфузию гексопреналина со скоростью 0,3 мкг/мин (доза гексопреналина 18 мкг/ч).
- III этап – продолжительная, до 45 ч, инфузия гексопреналина со скоростью 0,075 мкг/мин (4,5 мкг/ч).

Общая продолжительность лечения не превышала 48 ч. Максимальная доза гексопреналина на весь курс составляла 270 мкг.

Степень эффективности токолиза определяли по длительности пролонгирования беременности. Первичными точками оценки являлись частота пролонгирования беременности на 48 ч и частота побочных эффектов, в том числе потребовавших прекращения токолиза. В процессе лечения эффективность токолитической терапии контролировали с помощью клинической оценки тонуса матки при пальпации, определения частоты и длительности схваток, также оценивали характер и частоту сердечных сокращений плода по данным кардиотокографии, проводили динамический контроль состояния шейки матки через 2 и 48 ч от начала лечения с помощью эхографической цервикометрии. Проводили клиническую оценку новорожденных по общепринятым критериям. Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью статистической программы SPSS Statistics v19. Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка клинических рекомендаций по ведению и диагностике невынашивания беременности и преждевременных родов», одобренной этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И.Кулакова».

Результаты и обсуждение

Сравниваемые группы беременных не отличались по возрасту, антропометрическим параметрам (масса тела, рост, индекс массы тела). Течение беременности на ранних сроках у женщин всех групп характеризовалось высокой частотой угрожающего прерывания беременности, по поводу чего они получали лечение в стационаре (табл. 1). С высокой частотой встречалась истмико-цервикальная недостаточность, в связи с которой в сроках 18–21 нед беременности было произведено наложение швов на шейку матки. Из других осложнений беременности наиболее часто отмечены анемия беременных, а также задержка роста плода (по 18,5 и 14,0%; 3,7 и 16,3% наблюдений). Значимых различий в частоте осложнений беременности между группами не было.

Срок беременности на момент госпитализации колебался от 28 до 34 нед и в группе нифедипина был в среднем на 7 дней больше, чем у беременных группы атозибана и гексопреналина: $32,81 \pm 1,16$ (30–34) нед против $31,02 \pm 1,44$ (28–33) нед против $31,11 \pm 1,50$ (28–34) нед ($p < 0,001$).

Таблица 1. Особенности течения беременности

	Нифедипин (n=54)		Атозибан (n=57)		Гексопреналин (n=62)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Угроза прерывания беременности						
I триместр	13	24,07	13	22,81	14	22,58
II триместр	2	3,7	6	10,53	6	9,68
I и II триместр	3	5,65	9	15,79	6	9,68
Истмико-цервикальная недостаточность	15	27,78	16	28,07	14	22,58
Анемия	10	18,52	8	14,04	10	16,13
Задержка развития плода	2	3,7	8	14,04	9	14,52
Многоводие	0	0	2	3,51	3	4,84

Таблица 2. Исходы беременности

	Нифедипин (n=54)	Атозибан (n=57)	Гексопреналин (n=62)
Пролонгирование на 48 ч	46 (85,19%)	55 (96,49%)*	53 (77,40%)
Срок родов в среднем, нед ^г	35,61±1,587 (30,1–39)	35,12±2,47 (29,7–40)	34,26±2,52 (29,5–40)
Влагалищные роды	41 (75,93%)	39 (68,42%)	41 (66,13%)
Кесарево сечение	11 (20,37%)	18 (31,58%)	21 (33,87%)
Масса тела новорожденных, г ^г	2614,33±336,54 (1855–3230)	2448,56±528,75 (1370–3490)	2290,34±475,77 (1310–3510)
Оценка по Апгар на 1 мин ^г	7,75±0,51 (6–8)	7,54±0,75 (5–8)	7,29±0,89 (5–8)
Оценка по Апгар на 5 мин ^г	8,68±0,57 (7–9)	8,44±0,75 (7–9)	8,24±0,77 (7–9)

*Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение (минимальное–максимальное значение), остальные – как абсолютное число (%).

^гДостоверность различий $p < 0,05$.

При поступлении в стационар длина шейки матки по данным эхографической цервикометрии у женщин в группе нифедипина колебалась от 2,0 до 2,8 см, составляя в среднем $2,51 \pm 0,26$ см, в группе атозибана – $0,7–2,8$ см, в среднем $2,36 \pm 0,49$ см, в группе гексопреналина – $2,7–2,8$ см, в среднем $2,37 \pm 0,47$ см ($p < 0,05$).

Зрелость шейки матки по модифицированной шкале Бишопа находилась в пределах от 4 до 9 баллов. У беременных, получавших нифедипин, оценка степени ее зрелости по шкале Бишопа составляла $5,04 \pm 0,21$ против $5,35 \pm 0,87$ в группе атозибана и $5,34 \pm 0,84$ в группе гексопреналина ($p < 0,05$). В группе токолиза нифедипином чаще встречались беременные, которые на амбулаторном этапе уже получали лечение микронизированным прогестероном, тогда как в группе токолиза атозибаном чаще встречались женщины, которые получали ранее лечение нифедипином. Указанное лечение было отменено с началом токолиза.

Других различий между группами не было выявлено.

Всем беременным после установления диагноза «угрожающие преждевременные роды» была начата профилактика респираторного дистресс-синдрома плода дексаметазоном в курсовой дозе 24 мг и проведена токолитическая терапия в соответствии с приведенной схемой. Основные результаты проведенной терапии и исходы беременности представлены в табл. 2.

Неэффективным лечение признано в 8 (14,81%) наблюдениях группы нифедипина, 2 (3,51%) – атозибана и 9 (14,51%) – гексопреналина ($p < 0,05$). У этих женщин, несмотря на токолитическую терапию, прогрессировали схватки и раскрытие шейки матки, что определило необходимость отмены токолитической терапии с последующим родоразрешением в течение первых 24 ч от госпитализации. У 46 (85,19%) женщин, получавших лечение нифедипином, 55 (96,49%) – атозибаном, 53 (77,4%) – гексопреналином, беременность удалось пролонгировать на срок более 48 ч. Таким образом, в пролонгировании беременности на 48 ч наиболее эффективным оказался атозибан ($p < 0,05$). Различий между нифедипином и гексопреналином по этому показателю не было выявлено. Еще у 5 женщин из группы нифедипина, 11 – атозибана и 5 – гексопреналина удалось пролонгировать беременность на срок более 7 дней и у остальных – на срок более 14 дней ($p > 0,05$). В до-

ношенном сроке беременности роды произошли у 15 (27,8%) женщин после токолиза нифедипином, 19 (33,3%) – атозибаном, 14 (22,6%) – гексопреналином ($p > 0,05$). Не было различий в частоте влагалищных родов и кесарева сечения.

Все дети родились живыми. Не было получено существенных различий в массе тела новорожденных сравниваемых групп. Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте колебалась от 5 до 8 баллов и существенно не различалась в группах (см. табл. 2).

Следует отметить, что в 2 наблюдениях в группе атозибана и 4 – в группе гексопреналина был проведен повторный курс токолитической терапии. В 50,0% наблюдений после окончания токолиза нифедипином, 42,1% – после атозибана, 46,8% – после гексопреналина была назначена поддерживающая терапия микронизированным прогестероном по 200 мг/сут (на ночь); $p > 0,05$. Еще 19 (35,1%), 4 (7,0%) и 9 (14,5%) женщин, соответственно, получали поддерживающую терапию сернокислой магнезией. Таким образом, в группе нифедипина сернокислая магнезия применялась чаще ($p < 0,01$).

Данные о частоте встречаемости побочных эффектов токолитиков представлены в табл. 3. В 8 (14,8%) наблюдениях в связи с сочетанием тахикардии, гипотензии и жалоб на слабость, тошноту и рвоту протокол токолиза нифедипином не был выполнен полностью в связи с необходимостью снижения дозы или увеличения интервала приема препарата. Следует отметить, что именно в этой подгруппе женщин имела место наиболее высокая частота неэффективности токолиза – 5 из 8 женщин этой подгруппы родили в течение первых 24 ч от момента поступления. В группе женщин, получавших лечение атозибаном, общая частота побочных эффектов была значительно ниже (1,75% против 48,15%); $p < 0,05$. Не было наблюдений непереносимости лечебного препарата, и протокол токолиза был соблюден у всех пациенток.

После исключения из анализа 8 женщин, у которых не был выполнен протокол токолиза нифедипином в связи с непереносимостью препарата, частота пролонгирования беременности на срок более 48 ч составила 93,48%, что существенно не отличалось от результатов токолиза в группе атозибана.

Таблица 3. Побочные эффекты токолитиков

	Нифедипин (n=54)		Атозибан (n=57)		Гексопреналин (n=62)		p
	1		2		3		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Тошнота	3	5,6	4	7,0	7	11,3	$p_{1-2}=0,530$ $p_{2-3}=0,315$ $p_{1-3}=0,224$
Жар	10	18,5	1	1,8	5	8,0	$p_{1-2}=0,003$ $p_{2-3}=0,124$ $p_{1-3}=0,138$
Тремор	1	1,9	1	1,8	7	11,3	$p_{1-2}=0,739$ $p_{2-3}=0,040$ $p_{1-3}=0,047$
Головная боль	6	11,1	2	3,5	4	6,5	$p_{1-2}=0,119$ $p_{2-3}=0,381$ $p_{1-3}=0,287$
Дистресс плода	0	–	0	–	2	3,2	$p_{1-2}=ns$ $p_{2-3}=0,269$ $p_{1-3}=0,284$
Одышка	1	1,9	1	1,9	0	–	$p_{1-2}=0,739$ $p_{2-3}=0,479$ $p_{1-3}=0,466$
Гипергликемия	0	–	0	–	6	9,7	$p_{1-2}=ns$ $p_{2-3}=0,018$ $p_{1-3}=0,021$
Гипокалиемиа	0	–	0	–	3	4,8	$p_{1-2}=ns$ $p_{2-3}=0,138$ $p_{1-3}=0,149$
Тахикардия	9	16,7	0	–	44	71,0	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,000$ $p_{1-3}=0,000$
Гипотензия	9	16,7	0	–	3	4,8	$p_{1-2}=0,001$ $p_{2-3}=0,138$ $p_{1-3}=0,037$
Головокружение	8	14,8	1	1,8	7	11,3	$p_{1-2}=0,013$ $p_{2-3}=0,040$ $p_{1-3}=0,386$
Снижение дозы, отмена лечения	8	14,8	0	–	3	–	$p_{1-2}=0,002$ $p_{2-3}=0,043$ $p_{1-3}=0,002$
Всего наблюдений (с учетом комбинации эффектов)	21	38,9	7	12,3	51	82,3	$p_{1-2}=0,002$ $p_{2-3}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$

При лечении гексопреналином наиболее часто беременные жаловались на тахикардию. Данная жалоба отмечена почти в 2/3 наблюдений. При этом по данным объективной оценки персоналом ускорение пульса после завершения нагрузочной дозы и введения гексопреналина с высокой скоростью на II этапе регистрировалось в 100% наблюдений. У 3 женщин на этом этапе тахикардия сочеталась с эпизодом снижения артериального давления на 10–15 мм рт. ст. от исходного уровня, что в сочетании с жалобами пациентки на слабость, тошноту или головокружение потребовало значительного снижения скорости введения. В этих наблюдениях протокол токолиза не был выполнен, и предупредить преждевременные роды не удалось. После исключения этих трех наблюдений из анализа частота пролонгирования беременности на 48 ч также не отличалась от таковой в группе атозибана.

Общая частота родов в доношенном сроке беременности существенно не различалась между группами. Этот результат совпадает с данными литературы, свидетельствующими об отсутствии значимого влияния всех видов токолиза на снижение частоты преждевременных родов в целом. Тем не менее токолиз в большинстве наблюдений позволил пролонгировать беременность на 48 ч, необходимые для завершения курса профилактики респираторного дистресс-синдрома у плода.

В целом результаты показали существенно меньшую эффективность гексопреналина и нифедипина, чем атозибана. Также по сравнению с атозибаном эти токолитики имели более высокую частоту побочных эффектов. В нашей когорте пациенток более высокая частота неудачи те-

рапии нифедипином или гексопреналином прежде всего зависела от плохой переносимости этих препаратов, из-за чего от 5 до 15% пациенток были вынуждены снизить дозу препарата. Именно в этой группе пациенток имела место наиболее высокая частота неуспеха токолиза. Таким образом, выраженность побочных эффектов токолитических препаратов оказалась фактором, существенно влияющим на результат лечения.

Атозибан показал лучший из трех препаратов профиль безопасности. В группе лечения атозибаном не было наблюдений невыполненного протокола токолиза. При сопоставимой эффективности атозибан показал себя препаратом, который в большей степени, чем нифедипин и гексопреналин, отвечает современным требованиям, предъявляемым к токолитикам.

Литература/References

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. Акушерство и гинекология. 2012; 2: 4–10. / Saveleva G.M., Shalina R.I., Kurtser M.A. et al. Prezhdevremennye rody kak vazhneishaiia problema sovremennogo akusherstva. Akusherstvo i ginekologiya. 2012; 2: 4–10. [in Russian]
2. Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Холин А.М. Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2013; 5: 17–22. / Khodzhaeva Z.S., Fedotovskaja O.I., Kholin A.M. Medikamentoznaia terapiia ugrozhaushchikh prezhdevremennykh rodov. Akusherstvo i ginekologiya. 2013; 5: 17–22. [in Russian]

3. Doyle LW et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD004661.
4. Баев О.Р., Васильченко О.Н., Карапетян А.О. и др. Сравнение токолиза гексопреналином и atosibanом. *Мед. совет.* 2017; 2: 57–61. / Baev O.R., Vasilchenko O.N., Karapetian A.O. i dr. Sraivnenie tokoliza geksoprenalinom i atosibanom. *Med. sovet.* 2017; 2: 57–61. [in Russian]
5. Husslein P, Roura L, Dudenhausen J et al. on behalf of the TREASURE study group. Clinical practice evaluation of atosiban in preterm labour management in six European countries. *BJOG* 2006; 113 (Suppl. 3): 105–10.
6. Jorgensen JS, Weile LK, Lamont RF. Preterm labor: current tocolytic options for the treatment of preterm labor. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15 (5): 585–8.
7. Spiesser-Robelet L, Martin B, Carceller AM et al. Adverse effects and hemodynamic effects of nifedipine as a tocolytic. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015; 44 (7): 614–20.
8. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 8: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.pub2
9. Neilson JP, West HM, Dowsell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2: CD004352. DOI: 10.1002/14651858.CD004352.pub3
10. Van Vliet Elvira OG, Nijman Tobias AJ, Schuit Ewoud et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multi-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387 (10033): 2117–24.
11. Nijman TAJ, Goedhart MM, Naaktgeboren CN et al. The effects of nifedipine and atosiban on perinatal brain injury: a secondary analysis of the APOSTEL III trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017. DOI: 10.1002/uog.17512
12. De Heus R, Mulder EJ, Derks JB, Visser GH. The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 485–90.
13. Clouqueur E, Gautier S, Vaast P et al. [Adverse effects of calcium channels blockers used as tocolytic treatment]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015; 44 (4): 341–56. DOI: 10.1016/j.jgyn.2014.12.012 [Article in French]
14. Vercauteren M, Palit R, Soetens F et al. Anaesthesiological considerations on tocolytic and uterotonic therapy in obstetrics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 701–9.
15. Van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG et al. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *BJOG* 2005; 112: 509–10.
16. Chan LW, Sabota DS, Yeung SY et al. Side-effect and vital sign profile of nifedipine as a tocolytic for preterm labour. *Hong Kong Med J* 2008; 14: 267–72.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Баев Олег Радомирович – д-р мед. наук, проф., зав. родильным отд-нием ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: o_baev@oparina4.ru

Васильченко Оксана Николаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. родильного отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: o_vasilchenko@oparina4.ru

Карапетян Анна Овиковна – аспирант родильного отд-ния «НМИЦ АПГ им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_karapetian@oparina4.ru