

Э. Шлейсснер
**МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ УГРОЗЫ
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ**

E. Schleussner
DRUG THERAPY OF IMMINENT PRETERM LABOUR

Акушерская клиника Фридрих-Шиллер-университета, Йена, Германия

Преждевременные роды (ПР) являются следствием мультифакторного процесса и представляют собой одну из главных проблем акушерства. Токолиз может быть только симптоматическим процессом для улучшения неонатального исхода. Регулярные болезненные схватки с укорочением ШМ являются показанием для токолиза до 34 недели беременности. Действие большинства токолитиков направлено на подавление контрактильной активности миометрия за счет уменьшения количества внутриклеточного кальция. Выбор токолитика должен проводиться с учетом как материнских, так и фетальных эффектов с прерогативой в сторону нерожденного плода. Нет препаратов первого выбора и лишь фенотерол и atosiban применяются по принципу off label use.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолиз, антагонисты окситоцина, бетамиметики, нифедипин, донаторы NO, блокаторы синтеза простагландина.

Preterm labours are a consequence of a multifactorial process and one the major problems in obstetrics. Tocolysis can only be a symptomatic therapy for improvement of a neonatal outcome. Regular painful uterine contractions with shortening of the cervix is the indication for tocolysis before the date of 34 weeks of pregnancy. The action of the majority of tocolytics is aimed at myometrial contractile suppression by reducing the level of intracellular calcium. Which tocolytic should be used depends on the maternal and fetal side effects and advantage should be given to the unborn. There is no drug of first choice, but fenoterol and atosiban are only "off label use".

Key words: preterm labour, tocolysis, oxytocin antagonists, betamimetics, nifedipine, NO donors, prostaglandin synthesis inhibitors.

Преждевременные роды (ПР) до настоящего времени являются главной проблемой акушерства и составляют более 70% перинатальной смертности. В последние годы постоянно увеличивается количество очень ранних преждевременных родов. Особо беспокоит наряду с повышенной смертностью при очень ранних преждевременных родах еще и риск развития тяжелых долгосрочных травм. В Германии рождаются приблизительно 7% всех детей до завершения 37 недели беременности и приблизительно 1% до завершения 32 недели беременности. Риск смертности у ребенка с весом при рождении менее 1500 грамм в 200 раз выше, чем у ребенка с весом при рождении более 2000 грамм [1]. В центре, где проводится симптоматическое лечение угрозы преждевременных родов, увеличиваются шансы выживания новорожденных с более благоприятным прогнозом, поэтому как продление беременности, так и родоразрешение в конкретной клинической ситуации могут быть терапией

выбора. По возможности необходимо попытаться продлить беременность на минимум 48 часов для перевода в перинатальный центр соответствующего уровня и проведения профилактики дистресс-синдрома глюкокортикоидами. Чем незрелее плод, тем больше пользы от продления беременности. Так, на 25 неделе беременности с каждым днем повышаются шансы на выживание на 25%, а на 28 неделе на – 1 % в день.

Преждевременные роды как мультифакторный процесс. Угрожающие преждевременные роды (УПР) являются следствием ряда различных процессов (схема 1).

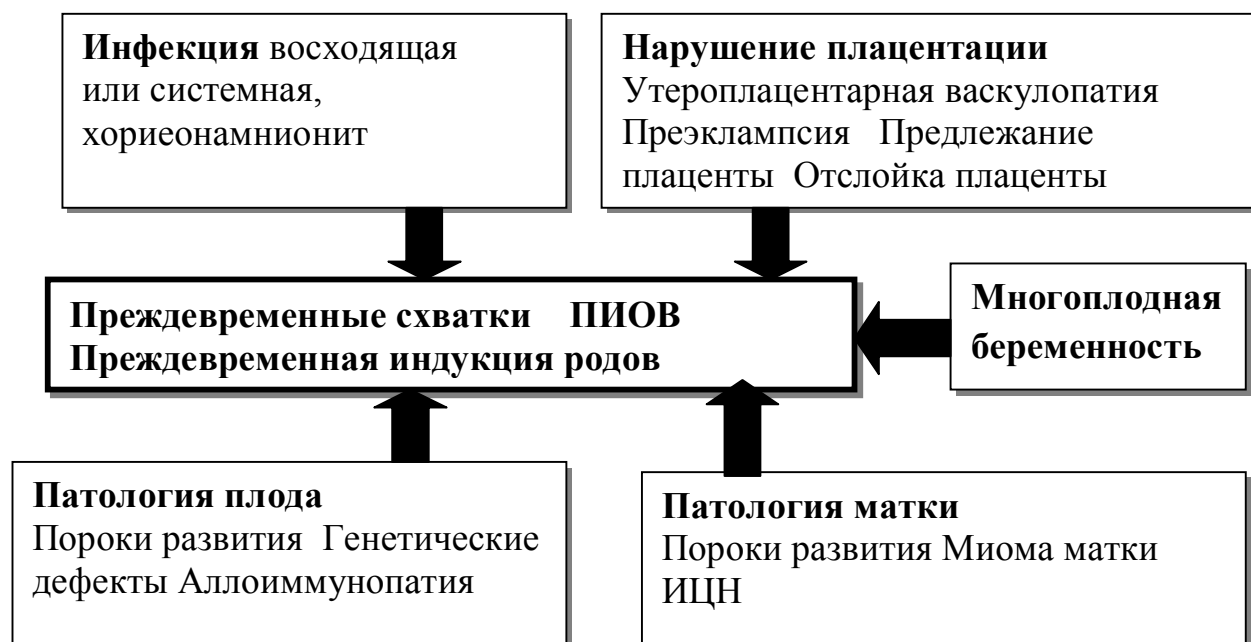


Схема 1. Патофизиология угрозы преждевременных родов [31].

Существенными факторами риска являются такие, как отягощенный акушерский анамнез (предшествующие ПР или аборты на поздних сроках), так и неблагоприятные социально-экономические условия жизни и другие социальные факторы (низкий уровень образования, профессия или семейный фактор). Частыми причинами являются восходящая инфекция, гипоксико-ишемические повреждения утероплацентарной единицы, хронический стресс, а также аномалии развития плода и матки. Преждевременные схватки являются следствием повышенной чувствительности миометрия к стимуляции. Порог чувствительности миометрия к сократительным стимулам снижается в течение беременности, а при преждевременных схватках он патологически снижен. При этом механизмы взаимодействия околоплодных оболочек, децидуа и миометрия схожи с механизмами при срочных родах и отличаются лишь регуляторными принципами приводящими к схваткам.

Из вышеперечисленных причин вытекают приведенные ниже возможности терапии (табл. 1).

Терапевтические мероприятия при угрозе ПР

Подавление сократительной активности матки - токолиз
Профилактика дистресс-синдрома глюкокортикоидами
Антибиотико-терапия при местной или системной инфекции
Щадящий режим и госпитализация

Следующие возможности медикаментозного подавления сократительной активности матки основываются на принципах лечения угрозы ПР AWMF 015/025 немецкого общества акушеров и гинекологов, что можно найти по электронному адресу <http://www.dggg.de/leitlinien-2006/index.html>.

Когда должен быть начат токолиз? Уже прошло много лет с тех пор, как в Германии применяется токолиз даже в тех случаях, когда нет явной угрозы ПР. Родовая деятельность (РД) без влияния на шейку матки, т.е. ее укорочение или раскрытие как и укороченная шейка матки без регулярной сократительной деятельности не является показанием к токолизу. Такая чрезмерная терапия может быть причиной не только ненужных затрат, но и чревата осложнениями со стороны беременной от побочных действий применяемых токолитиков.

Немецкие стандарты советуют медикаментозное подавление сократительной деятельности матки при трех и более болезненных и пальпируемых спонтанных преждевременных сокращениях с продолжительностью более чем 30 секунд в течение получаса и укорочением шейки матки на менее чем 25 мм при трансвагинальном ультразвуковом измерении. Токолиз должен быть применен, как правило, начиная с границы выживаемости плода на завершенной 24 неделе беременности, а до 24 недели беременности решение о применении токолиза должно быть принято в каждом отдельном случае в консенсусе с беременной. Благодаря достижениям интенсивной неонатологии возможно в настоящее время также выживание детей с экстремально низкой массой тела. До завершения 22 недели беременности не имеется никаких шансов на выживание, что к 25 неделе повышается до 50%. При этом следует ожидать высокий уровень неонатальной заболеваемости. Это должно быть обсуждено с родителями и приведены прогнозы в зависимости от недели беременности и возможных дополнительных факторов риска таких, как преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ), внутриутробная гипоксия плода (ВУГП), или инфекция. Решение «за» или «против» терапевтического вмешательства должно быть всегда в интересах ребенка, но и с учетом мнения родителей. Консенсус должен быть хорошо задокументирован и изменен в соответствии обстоятельствами.

Так как созревание плода и, в особенности легких, после 34 недели беременности фактически завершено, то не имеется, как правило, показания для дальнейшего медикаментозного продления беременности. Основными противопоказаниями для токолиза являются: амниотическая инфекция, угроза здоровью матери при продлении беременности или показания со стороны плода на прерывание беременности (табл. 2).

Продолжительность токолиза должна быть как можно короче с завершением по достижении эффекта. Продолжительный токолиз дольше чем 48 часов в рутинной практике не показан, лишь в отдельных случаях токолиз показан при отсутствии схваток (предлежание плаценты, кровотечение и пролапс плодного пузыря).

Таблица 2

Показания и противопоказания к токолизу

Показания
По правилам начиная с 24+0 недель беременности
До окончания 34 недели
Спонтанные преждевременные схватки
Болезненная пульсация матки во время схватки более 30 секунд, с частотой более 3 за 30 минут
Функциональная длина шейки матки менее 25 мм при трансвагинальном исследовании и/или раскрытие шейки
противопоказания
Показания со стороны плода к родоразрешению
Показания со стороны матери к родоразрешению
Синдром амниотической инфекции
АРП не совместимые с жизнью

Какие медикаменты используются при токолизе? Ряд медикаментов, используемых при токолизе приведен в таблице 3.

Таблица 3

Медикаменты, используемые при токолизе

Класс вещества	Действующее вещество
β -симпатомиметики	Фенотерол тербуталин ритодрин
Антогонисты окситоциновых рецепторов	атозибан
Антагонисты кальция	нефидипин
Магnezия	
Блокаторы синтеза простагландинов	индаметацин
Донаторы монооксида азота	нитроглицерин

Эти вещества отличаются по своему воздействию, побочным эффектам и цене. Доказано достоверное пролонгирование беременности при использовании токолитиков (β -миметики, атозибан, нефидипин, индаметацин, нитроглицерин-пластырь) по сравнению с плацебо на 2-7 дней [2].

Только β -миметик фенотерол (партусистен) и антагонист окситоциновых рецепторов атозибан (трактоциле) допущены при лечении ПР, что нельзя сказать о других веществах.

Нет медикаментов первого выбора. Выбор препарата происходит исходя из индивидуальной эффективности и побочных действий в каждом отдельном случае.

1. β -миметики. Принцип действия агонистов β -адренэргических рецепторов – это повышение внутриклеточной циклической АМФ посредством стимуляции ферментов аденилатциклазы, что приводит к снижению сократительной активности миометрия (схема 2). В Германии и Австрии используются преимущественно фенотерол, других странах ритодрин или тербуталин. Нет доказательства того, что один из β -миметиков действует лучше, чем другой [3].

β -миметики являются наиболее исследованными веществами для токолиза. Метаанализ (King et al., 1998) доказал эффективность β -миметиков при пролонгировании беременности на 24-48 часов [4]. Современный метаанализ 11 исследований с контролем плацебо также доказал пролонгирование беременности более чем на 7 дней, но несмотря на это, не был доказан достоверный эффект на уровень перинатальной смертности [3]. К тому же были включены исследования, в которых производился токолиз и после 34 недели беременности, а профилактика синдрома РДС проводилась не систематически.

Несмотря на то, что β -симпатомиметики применяемые при токолизе описываются как селективно β_2 в той или иной степени они связываются также с β_1 и β_3 рецепторами. Поэтому при использовании этой группы нужно иметь в виду побочные действия связанные с активацией симпатической системы, что у разных препаратов имеется разная степень выраженности. Почти у каждой пациентки при использовании инфузии фенотерола в течение первых часов наблюдалось тахикардия, повышенная потливость, мышечная дрожь, тошнота и головная боль [5]. Наблюдается также воздействие на регуляцию сахара в крови, из-за чего бывает необходима оптимизация терапии при диабете беременных. Описаны также тяжелые побочные действия со стороны матери (нарушение ритма сердца и отек легких), что приводило к случаям материнской летальности, это приблизительно 1:425 случаев (в некоторых публикациях еще чаще) и проявлялось в комбинации с использованием глюкокортикоидов [6]. Противопоказаниями к применению β -миметиков являются сердечно-сосудистые заболевания: гипертония, плохо поддающийся лечению диабет или тиреотоксикоз у матери.

Болюсный токолиз с фенотеролом является альтернативой с менее выраженными побочными действиями для непрерывной инфузии фентерола [7,8]. Поэтому, учитывая побочные действия, рекомендуется использовать β -миметики как болюсный токолиз.

Таблица 4

Схема болюсного токолиза с фенотеролом по Шпетлингу

Время	Доза/интервал	Примечание
Начало	3-5 мкг/3 мин	Болюс в родблоке зависимости от веса: <60 кг, 80 и >80 кг
При ослабевающих схватках	3-5 мкг /6 мин	Перевод в отделение ПБ
После 12 часов После 24 часов	3-5 мкг /12 мин 3-5 мкг /24 мин	Окончание после 48 часов если возможно
Усиление схваток	7 мкг /2 мин	Почти постоянный токолиз
Непрерывно	Начальная доза 2 мкг /мин и повышение на 0,8 мкг каждые 20 мин	Максимальная доза 4 мкг в минуту

2. Антагонисты окситоцина (атозибан). Механизм действия основан на связывании рецептором окситоцина и подавлении, тем самым активации внутриклеточного кальция (схема 2). Следовательно, схватки которые не вызваны воздействием окситоцина не могут быть подавлены. Атозибан проявил себя, как изложено в одном плацебо-контролируемом исследовании, а также в 4 больших сравнительных исследованиях с β -миметиками, как эффективный токолитик с очень редкими побочными действиями [9]. Тем не менее метаанализ 2005 года с 1695 пациентками не смог доказать эффективного пролонгирования беременности, или улучшения неонатального развития как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с β -миметиками [10]. Это единственный токолитик, при котором было проведено обследование 2-годовалых детей, что не выявило никаких психомоторных и умственных различий [11]. Нет противопоказаний для применения атозибана, так как не известны его побочные действия на плод и лишь слабые побочные влияния со стороны матери (головная боль, тошнота и рвота), что проявляется чаще всего при первичной болюсной дозе введения. Атозибан допущен в Европе как токолитик с 2000 года, но его использование связано с большими затратами на лечение.

Дозирование атозибана (трактоцилиле, Феринг)

Инициальная доза	Болюс 6,75 мг медленно в течение 1 минуты
Нарастающая доза	18 мг в час - 3 часа =300 мкг в минуту
Поддерживающая доза	6 мг в час от 15 до 45 часов =100 мкг в минуту

3. Антагонисты кальция. Принципом действия является как блокирование транспорта кальция в мышечные клетки, так и вывод внутриклеточного кальция (схема 2). Чаще всего используется препарат нифедипин, так как нет никаких исследований с плацебо контролем, то оценка действия нифедипина основана на сравнительном исследовании с другими токолитиками (в частности с β -миметиками). Был произведен анализ 12 исследований с 1029 пациентками [12]. Действие антагонистов кальция было сильнее, чем у β -миметиков, в плане пролонгирования беременности более, чем на 7 дней и при более чем 34 недели беременности с достоверно малым числом проявлений тяжелых неонатальных осложнений таких, как кровоизлияние в мозг, синдром остановки дыхания и некротического энтероколита [12]. Тем не менее не было установлено снижения перинатальной смертности. При непрямом сравнении метаанализом нифедипина и атозибана токолическое действие нифедипина выглядело активнее [9].

Нифедипин проходит через плаценту и 77% материнской концентрации можно определить в пуповинной крови [13]. До сих пор не описаны побочные действия на плод при используемых дозах [14].

Нифедипин снижает среднее артериальное давление у матери за счет релаксирования гладкой мускулатуры артериол и тем самым может привести к таким симптомам, как тошнота, головная боль, пальпитации и рефлекторная тахикардия. Впрочем, эти побочные действия выражены не в такой степени, как при β -миметиках. Несмотря на это, описаны отдельные случаи материнской и детской смертности, чаще при комбинации с β -миметиками, многоплодной беременностью или инфекции [15]. Поэтому при непереносимости медикамента левожелудочковой дисфункции, заболеваний сердца, связанных с гипертонией, а также, при терапии магнием, применение нифедипина противопоказано, так как синэргические эффекты могут привести вплоть до остановки дыхания. Антагонисты кальция официально не допущены к лечению преждевременной родовой деятельности, так что лечение ими является решением врача и производится off-label.

Схема дозировки нифедипина при токолизе

Инициальная доза	Нифедипин 10 мг <i>per os</i> каждые 20 мин до 4 приемов
Поддерживающая доза	Нифедипин 20 мг <i>per os</i> каждые 4-8 часов или нифедипин-ретард 30/60 2-3 раза в день
Максимальная ежедневная доза	150 мг в день

4. Донаторы оксид-азота. Монооксид азота (NO) является важным медиатором для релаксации гладкой мускулатуры. Расслабляющее действие на миометрий во время беременности обуславливается повышением внутриклеточного синтеза ЦГМФ и повышением выхода кальция, что регулируется монооксидом азота (схема 2).

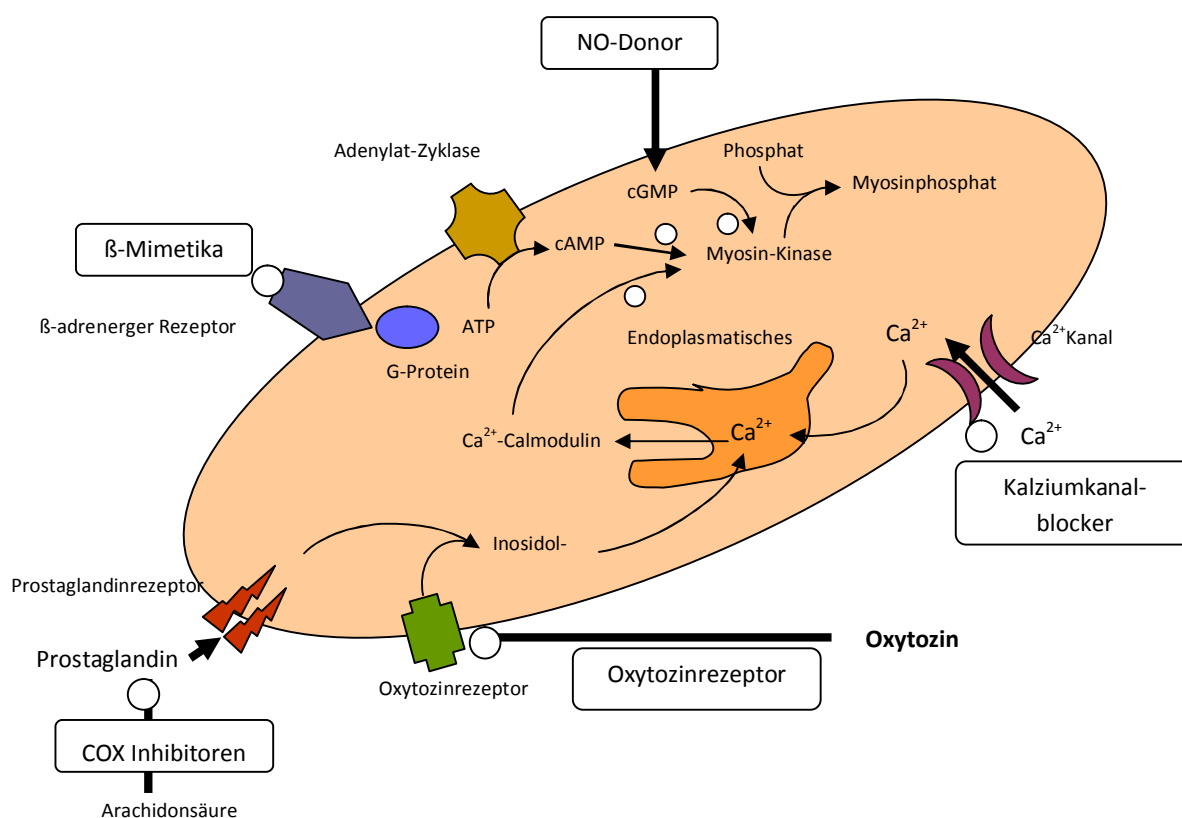


Схема 2. Механизмы подавления сократительной активности миометрия медикаментами с токолитическим действием (с изменениями по [2])

Исследования *in vitro* показали отчетливое подавление спонтанной сократительной активности лоскутов миометрия под воздействием донаторов NO [16]. Использование нитроглицерина исследовано в 10 рандомизированных исследованиях более чем на 1000 пациенток при трансдермальном применении, по сравнению с токолизом вызванным β-симпатикомиметиками, было показано, как минимум, такое же токолитическое действие дольше 48 часов и 7 дней. В 3

исследованиях с 492 пациентками было показано достоверное снижение количества преждевременных родов до 37 недели беременности при использовании токолиза с пластырем нитроглицерина [5, 17, 18]. Одно плацебоконтролируемое исследование показало достоверное улучшение неонатальных результатов (RR 0.29: 95 % CI 0.09, 1.00) [19]. Беременность была продлена в среднем на 21 день, а при угрозе ПР <28 недели беременности даже на 27.4 дня. Метаанализ 5 более ранних исследований показал, достоверно низкий уровень побочных воздействий по сравнению с использованием других токолитиков [20]. На первом месте стоят головные боли, которые вызываются расширением церебральных артерий [5, 21]. Поэтому применение его противопоказано при мигрени или рецидивирующих головных болях в анамнезе, могут появляться и другие побочные действия такие, как мышечные боли, контактный дерматит в области пластыря, гипотония и/или ортостатическая дисрегуляция, побочные действия (тератогенное влияние на плод) до сих пор не описано. Исследование детей в возрасте 18 месяцев после токолиза с нитроглицерином показало их нормальное неврологическое развитие [22]. Наиболее часто используемая инициальная доза пластыря нитроглицерина 10 мг. При недостаточности действия можно перейти на 2 пластыря. Пластыри могут быть наклеены по всему телу, причем желательнее на живот, наружную или внутреннюю часть бедра. Замена пластыря должна производиться каждые 24 часа с изменением места наклеивания. Донаторы монооксида азота официально не допущены к лечению ПР, так что лечение ими является решением врача и производится off-label.

5. Ингибиторы синтеза простагландинов. Действие их обусловлено блокированием энзима индуцируемого циклооксигеназой COX-2, который прежде всего синтезирует простагландин во время инфекций. Простагландины повышают количество миометриальных gap junctions и высвобождении внутриклеточного кальция, что приводит к повышению сократительной активности миометрия. Лучше всего исследован индаметацин, он используется так же, как и селективные COX-2 ингибиторы. По сравнению с плацебо индаметацин снижал риск преждевременных родов на 21%, достоверно продлевал беременность больше чем на 48 часов, а также 7 дней и понижал риск проявлений неонатальных осложнений между 24 и 31 неделями беременности [23]. Метаанализ трех имеющихся исследований со 168 беременными показал, что индаметацин эффективнее, чем β -миметики для предотвращения преждевременных родов (RR 0,53) [24]. Побочные действия на организм матери, с учетом противопоказаний (желудочно-кишечные язвы, бронхиальная астма, коронарные заболевания сердца) и кратковременного лечения проявлялись редко. Есть публикации о многочисленных осложнениях со стороны плода при использовании индаметацина: при использовании дольше 48 часов, наблюдалась персистирующая анурия, мелкокистозное поражение почек и неонатальная смертность. При использовании индометацина аппликации более чем 48 часов на сроке больше 32 недель нужно рассчитывать

в 20-50% случаев на сужение или преждевременное сращение Боталова протока [25]. Другими возможными осложнениями со стороны плода или новорожденного являются пренатальное сужение артериального протока и повышение риска некротического энтероколита у новорожденного [26]. Блокаторы синтеза простагландина официально не допущены к лечению ПР, так что лечение ими является решением врача и производится off-label.

Таблица 7

Схема дозирования индометацина при токолизе

Инициальная доза	50-100 мг ректально или <i>per os</i>
Поддерживающая доза	25-50 мг каждые 4-8 часов максимум 48 часов
Противопоказания	После 32 недели беременности или при олигогидрамнионе

6. Сульфат магния. Действие сульфата магния основывается на неспецифическом изменении уровня кальция в кальциевых каналах клеточных мембран миометрия, что приводит к понижению уровня внутриклеточного кальция. Эти каналы широко распространены по всему организму, что обуславливает широкий спектр побочных явлений. В высоких фармакологических дозировках 5 ммоль/литр магний понижает сократительную активность миометрия *in vitro*, что, однако, невозможно при использовании *per os* [27]. При рандомизированном сравнении действия сульфата магния при УПР было не лучше, чем при плацебо [28]. Так же в сравнении с другими токолитиками при профилактике ПР сульфат магния был не эффективен. Метаанализ 23 исследований на 2036 пациентках не показал никакого действия при пролонгации беременности более чем на 48 часов до 34 или 37 недели [29]. С другой стороны, в 7 исследованиях с 727 детьми наблюдался в 2.82 раза повышенный риск смертности при использовании высоких доз сульфата магния на протяжении более чем 24 часов. Поэтому при отсутствии токолитического действия и повышенной перинатальной смертности сульфат магния не рекомендуется при лечении УПР [2]. Несмотря на это, недавно был опубликован метаанализ показывающий существенный нейрорепаративный эффект сульфата магния путем профилактики тяжелых кровоизлияний на 31% случаев [30]. С другой стороны, учитывая неонатальную смертность и тяжелые кровоизлияния, не было выявлено никакого преимущества при лечении сульфатом магния, что означает, что общая оценка при дискуссии остается неизменной. Оценка немецкой сети неонатологов 1965 новорожденных с весом менее 1500 г указывает на высокий уровень мозговых кровоизлияний при комбинации фенотерола и сульфата магния (Goebel, 2009, неопубликованный доклад).

Так же у беременных использование сульфата магния в больших дозах может привести к существенным эффектам на нейромускулярном уровне как летаргия, умственный дефицит (память, внимание) потеря рефлексов, остановка дыхания, отек легких (1%) и материнская смертность. Вазодилатация может привести к падению давления, болям в груди, головным болям, головокружениям, тошноте, рвоте из-за чего должны учитываться противопоказания (миастения беременности, сердечные и почечные заболевания).

Off label Use. Во многих областях медицины используются новые медикаменты, официально не допущенные к применению. Так же во время беременности за исключением β -миметиков и антагониста окситоцина атазибана другие токолитики с доказанным эффектом не допущены официально к использованию в этих целях в Германии. Так как все эти медикаменты все-таки в Германии используются, то они могут быть применены «в рамках свободы выбора врачом лекарственного средства и с согласия пациента». Имеются специальные формуляры, описывающие положение вещей, так же токолитический эффект и возможные побочные действия. Внутренние клинические стандарты в отношении стратегии при лечении УПР с использованием тех или иных медикаментов придают уверенность при решениях в тяжелых ситуациях так и с юридической точки зрения.

Список литературы:

1. Spatling L., Schneider H. Frühgeburtlichkeit. In: Schneider H., Husslein P., Schneider KTM (Hrsg) Geburtshilfe. Springer Berlin Heidelberg New York, 2000. P. 469-488.
2. Simhan H.N., Caritis S.N. Prevention of Preterm Delivery // N. Engl. J. Med. 2007. №357. P. 477-87.
3. Anotayanonth S., Subhedar N.V., Garner P. et al. Betamimetics for inhibiting preterm labour // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2004. Issue 3.
4. King J.F., Grant A., Keirse M.J., Chalmers I. Beta-mimetics in preterm labor: An overview of randomized, controlled trials // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1998. №95. P. 211-22.
5. Schleussner E. Maternal and fetal side effects of tocolysis using transdermal nitroglycerin or intravenous fenoterol combined with magnesium sulfate // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2003. №106. P. 14-19.
6. Gyetvai K., Hannah M.E., Hodnett E.D., Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. Obstet. Gynecol. 1999. № 94. P. 869-77.
7. Spatling L., Fallenstein F., Schneider H., Dancis J. Bolus tocolysis: treatment of preterm labor with pulsatile administration of a beta-adrenergic agonist // Am. J. Obstet. Gynecol. 1989. №160. P. 713-717.
8. Herzog S., Cunze T., Martin M. et al. Pulsatile vs. Continuous parenteral tocolysis: comparison of side effects // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1999. №85. P. 199.

9. Coomarasamy A., Knox E., Gee H., Khan K. Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labour - a systematic review // *Med. Sci. Monit.* 2002. № 8. P. 268-273.
10. Papatsonis D., Flenady V., Cole S., Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
11. The Worldwide Atosiban Versus Beta-agonists Study group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2001. №108. P. 133-142.
12. King J.F., Flenady V.J., Papatsonis D.N.M. et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004. Issue 3
13. Silberschmidt A., Kuhn-Velten W., Juon A. et al. Nifedipine concentration in maternal and umbilical cord blood after nifedipine gastrointestinal therapeutic system for tocolysis // *BJOG*. 2008. № 115. P. 480-485.
14. de Heus R., Mulder E.J., Perks J.B., Visser G.H. The effects of the tocolytics atosiban and nifedipine on fetal movements, heart rate and blood flow // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2009. № 22. P. 485-490.
15. de Heus R., Mol B.W., Erwich J.J. et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: prospective cohort study // *BMJ*. 2009. № 338. P. 744.
16. Longo M., Jain V., Vedernikov Y.P. et al. Effect of nitric oxide and carbon monoxide on uterine contractility during human and rat pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. № 181. P. 981-987.
17. Wani M.P., Barakzai N., Graham I. Glyceryl trinitrate vs. ritodrine for the treatment of preterm labor // *Int J Gynaecol Obstet.* 2004. № 85. P. 165-167.
18. Lees C., Lojcono A., Thompson C. et al. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized trial // *Obstet. Gynecol.* 1999. № 94. P. 403-408.
19. Smith G.N., Walker M.C., Ohlsson A. et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. № 196. P. 37 e1 - 37 e8.
20. Duckitt K., Thornton S. Nitric oxide donors for the treatment of preterm labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004. Issue 3.
21. Black R., Lees C., Thompson C. et al. Maternal and fetal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate and intravenous ritodrine // *Obstet. Gynecol.* 1999. № 94. P. 572-576.
22. Gill A., Madsen G., Knox M. et al. Neonatal neurodevelopmental outcomes following tocolysis with glycerol trinitrate patches // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. № 195. P. 484-487.
23. Zuckerman H., Reiss U., Rubinstein I. Inhibition of human premature labor by indomethacin // *Obstet. Gynecol.* 1974. № 44. P. 787-792.
24. King J.; Flenady V.; Cole S.; Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2005. Issue 2.

25. Moise K.J. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use // Am. J. Obstet. Gynecol. 1993. № 168. P. 1350-1353.
26. Norton M.E., Merrill J., Cooper B.A. et al. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor // N. Engl. J. Med. 1993. № 329. P. 1602-1607.
27. Fomin V.P., Gibbs S.G., Vanam R. et al. Effect of magnesium sulfate on contractile force and intracellular calcium concentration in pregnant human myometrium // Am. J. Obstet. Gynecol. 2006. № 194. P. 1384-1390.
28. Cox S.M., Sherman M.L., Leveno K.J. Randomized investigation of Magnesium sulfate for prevention of preterm birth // Am. J. Obstet. Gynecol. 1990. № 163. P. 767-772.
29. Crowther C.A., Hiller J.E., Doyle L.W. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour (Cochrane Review). In: The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd., 2004. Issue 3.
30. Doyle L.W., Crowther C.A., Middleton P. et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2009. Issue 1.
31. Schleuner E., Seewald H.J. Tokolyse im neuen Jahrhundert - Bewährtes und Perspektiven. Shaker Verlag Aachen, 2001.

Сведения об авторе:

Эккехард Шлейсснер – профессор, директор Акушерской клиники Фридрих-Шиллер-университета, Йена, Германия, e-mail ekkehard.schleussner@med.uni-iena.de