

УДК 618.39-085.217.2/.22:616-036.88-053.3

С.Ст. Леуш, Д.О. Говсєєв, О.С. Загородня

## Безпечність токолітичної терапії в різних гестаційних термінах

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 4(173): 26-32; doi: 10.15574/HW.2024. 4(173).2632

**For citation:** Leush SS, Govsieiev DO, Zahorodnia OS. (2024). Tocolytic therapy safeness in various gestational terms. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(173): 26-32; doi: 10.15574/HW.2024. 4(173).2632

Для токолітичної терапії найчастіше застосовують відомі своїми побічними діями гексопреналін і ніфедипін. Тривалість використання та взаємодія з іншими препаратами потребують подальшого вивчення.

**Мета** — порівняти клінічні та лабораторні прояви, наслідки токолізу гексопреналіном і ніфедипіном для новонароджених та матерів.

**Матеріали та методи.** Порівняно результати токолізу гексопреналіном і ніфедипіном тривалістю більше або менше 48 год до часу розродження в екстремально передчасні терміни пологів (група ЕПП — 22–27 тижнів, 77 роділь) і в терміни ранніх передчасних пологів (група РПП — 28–34 тижні, 73 роділь).

**Результати.** Протягом тижня після токолізу гексопреналіном понад 48 год у групах ЕПП і РПП вижили відповідно 80,0% і 90,9% новонароджених, після токолізу ніфедипіном — відповідно 66,7% і 92,9%. У групі ЕПП виживання після гексопреналіну становило 80,0%, ніфедипіну — 66,7%. У групі ЕПП після тривалого токолізу виживання було вищим за середнє по групі (63,6%), у групі РПП різниця становила 90,9% і 92,9%, без токолізу — 90,0%, середнє значення по групі — 90,4%. Виживання в групі ЕПП із нетривалим токолізом гексопреналіном (50,0%) і ніфедипіном (60,0%) було наближене до такого без токолізу (55,2%) і менше за середнє групи ЕПП — 63,6%. У групі РПП вижили всі новонароджені після ніфедипіну, після гексопреналіну — 81,8%, без токолізу — 90,0%. Помірна гіперглікемія ( $5,6 \pm 0,58$  ммоль/л і  $5,3 \pm 0,69$  ммоль/л) спостерігалася після гексопреналіну і ніфедипіну,  $4,2 \pm 0,37$  ммоль/л — без токолізу.

**Висновки.** Нижчий рівень виживання екстремально недоношених новонароджених не залежить від виду токолізу або його відсутності і пов'язаний із незрілістю відповідно до терміну, а не з недостатньою результативністю лікувальних впливів. Виживання помірно недоношених після токолізу ніфедипіном має кращий результат. Побічним ефектом токолізу обома дослідженими препаратами є перевищення в межах 30% середнього значення глікемії. У терміні 22–27 тижнів бажано надавати перевагу гексопреналіну, а токоліз ніфедипіном доцільніший при РПП (28–34 тижні вагітності).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом НМУ імені О.О. Богомольця. На проведення досліджень отримано інформовану згоду жінок.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** токоліз, гексопреналін, ніфедипін, гіперглікемія, нейропротекція.

### Tocolytic therapy safeness in various gestational terms

S.S. Leush, D.O. Govsieiev, O.S. Zahorodnia

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Hexoprenaline and nifedipine, known for their side effects, are currently most often used for tocolysis. Duration of use and interactions with other drugs require further study.

**Aim** was to compare the clinical and laboratory manifestations and consequences of tocolysis with hexoprenaline and nifedipine in neonates and mothers.

**Materials and methods.** The results of tocolysis with hexoprenaline and nifedipine for more or less than 48 hours before delivery time were compared in extremely premature terms of labor (EPP group — 22–27 weeks, 77 parturients) and in terms of moderate premature parturition (MPP group — 28–34 weeks, 73 parturients).

**Results.** 80.0% and 90.9% of newborns survived within a week in the EPP and MPP groups after tocolysis with hexoprenaline for more than 48 hours. After tocolysis with nifedipine — respectively 66.7% and 92.9%, survival after hexoprenaline is 80.0%, nifedipine is 66.7% in the EPP group. Survival after prolonged tocolysis is higher than the average for the group (63.6%), in the MPP group the difference was 90.9 and 92.9%, without tocolysis 90.0%, and the average for the group was 90.4%. Survival in the EPP group with short-term tocolysis with hexoprenaline (50.0%) and nifedipine (60.0%), close to that without tocolysis (55.2%) and less than the average the EPP group (63.6%). All newborns survived after nifedipine, after hexoprenaline 81.8%, without tocolysis 90.0% in the MPP group. Moderate hyperglycaemia ( $5.6 \pm 0.58$  mmol/L and  $5.3 \pm 0.69$  mmol/L) was observed after hexaprenaline and nifedipine,  $4.2 \pm 0.37$  mmol/L without tocolysis.

**Conclusions.** The lower survival rate of extremely preterm infants does not depend on the tocolysis type or its absence and is associated with immaturity in accordance with the term, and not with effectiveness of therapeutic influences. Survival of moderately preterm infants after tocolysis with nifedipine showed a better outcome. A side effect of tocolysis with both drugs studied was an excess up to 30% of the mean glycemic value. It is desirable to give preference to hexoprenaline at 22–27 weeks, and tocolysis with nifedipine is more appropriate for MPP (28–34 weeks term).

The study was carried out in accordance with the Helsinki Declaration principles. The study protocol was adopted by the Local Ethics Committee of the Bohomolets NMU. Informed consent from the women for the study was obtained.

Authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** tocolysis, hexoprenaline, nifedipine, hyperglycemia, neuroprotection.

## Вступ

З моменту перших спроб блокування передчасної пологової діяльності використано різні групи препаратів і випробувано різні техніки їх застосування. Більшість препаратів для токолізу спочатку розроблено за іншим призначенням, тому вони не мають специфічності до міометрію і здатні спричинити побічні поліорганичні ефекти [8].

На сьогодні в закладах, у яких для токолітичної терапії застосовують препарати  $\beta_2$ -адреноміметичної групи, у розпорядженні акушерів переважно залишається розроблений у 80-х роках ХХ ст. гексопреналін. Але цей препарат не позбавлений жодної з притаманних усієї групі небажаних властивостей.

Усі  $\beta_2$ -адреноміметичні препарати мають спільні протипоказання до застосування. Серед них — цукровий діабет: через виражену глікогенолітичну дію [3,12] провокується гіперглікемія до 14 г/л у 20–50% пацієнтів і в окремих випадках до 20 г/л [6]. Гіперфункція щитоподібної залози, органічні захворювання серця та порушення серцевого ритму, кровотеча будь-якого походження та локалізації належать до протипоказань, пов'язаних із позитивною хроно- і негативною інотропною дією препаратів на серцево-судинну систему, і, що важливо підкреслити,  $\beta$ -міметична активність не врівноважується дією  $\beta$ -блокаторів [6]. Кардіологічні ускладнення від використання  $\beta_2$ -адреноміметичних препаратів переважно полягають в артеріальній гіпотензії в разі болюсного введення, порушення серцевого ритму, ішемії міокарда, лівошлуночкової недостатності, аж до набряку легенів [3,11].

Докази на користь застосування для токолітичної терапії препаратів із групи дигідропіридину (найчастіше це ніфедипін) значною мірою спираються на Кокрейнівські систематичні огляди. Існують застереження щодо інтерпретації Кокрейнівського огляду блокаторів кальцієвих каналів, який зазвичай цитують на підтвердження ефективності ніфедипіну як токолітика. Огляд містить лише чотири дослідження, у трьох з яких не показано ефективності, а в четвертому наведено дані про 60% позитивних результатів, і було воно написано одним із авторів огляду [5]. Попри доведену недостатню ефективність, багато закладів призначають ніфедипін як токолітик першої лінії, оскільки він дешевий і його можна застосовувати перорально.

Переважно як терапія другої лінії після  $\beta_2$ -адреноміметичних засобів і ніфедипіну використовуються інгібітори простагландинсинтети [8]. Назагал,  $\beta_2$ -агоністи адреналіну вважаються відносно безпечними для плода, але наслідки для матері потенційно несприятливі. Інгібітори простагландинсинтети мають серйозні побічні ефекти для плода та новонародженого, насамперед крововиливи в шлуночки мозку, некротичний ентероколіт і лейкомаляція, чого вже достатньо для обережного і обмеженого застосування означеної групи засобів, натомість побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту матері не загрозливі [8].

Про небажані реакції в лікуванні ніфедипіном висловлюються мимохідь і стримано. Їх ніби немає. Проте частими ускладненнями є набряк легенів, фібриляція передсердь і некеррована гіпотензія [3], а також є повідомлення про взаємне пригнічення ефектів ніфедипіну і препаратів сульфонілсечовини [19]. Гіперглікемічна побічна реакція на ніфедипін згадується у фармацевтичних довідниках: для лікування тяжкої токсичності блокаторів кальцієвих каналів слід створювати гіперінсулінемічну еуглікемію [1]. Блокатори кальцієвих каналів (саме похідні дигідропіридину — ніфедипін, амлодипін) знижують секрецію інсуліну, створюють тканинну інсулінорезистентність і перешкоджають катаболізму глюкози, що призводить до метаболічного ацидозу. Інсулін допомагає подолати ці порушення метаболізму [1].

Порівняння ефективності токолітичного лікування індометацином, магнію сульфатом і ніфедипіном при гострому токолізі протягом більше ніж трирічного періоду спостережень не показує відмінності в досягненні 48-годинного затримання процесу розкриття шийки матки залежно від застосованого препарату [6]. У цьому контексті слід нагадати про застосування сульфату магнію, який завдяки малообґрунтованому оцінюванню причин і наслідків із боку укладачів Кокрейнівської бази був протягом тривалого часу вилучений із переліку препаратів для токолізу. Мало того, що на сьогодні вже зникло повне заперечення токолітичної активності речовини [6,17,20], її стали використовувати як визнаний нейропротектор для екстремально недоношених плодів [2,10,16]. Але для призначення сульфату магнію все ж існують обмеження. Він фармацевтично несумісний з ацетилсаліциловою кислотою, тобто їх одночасне застосування заборонене. А поєднан-

ня сульфату магнію з ніфедипіном може бути небезпечним для життя через можливе порушення балансу кальцію і посилення нейром'язової блокади [13]. Також слід враховувати, що в ніфедипіну немає прямого антидоту.

Повертаючись до гіперглікемії як визнаного ускладнення терапії  $\beta_2$ -адреноміметичними засобами та ніфедипіном, одразу згадується її значення в зростанні коагуляції і зниженні фібринолітичного потенціалу. Багато теорій про те, як гіперглікемія призводить до гіперкоагуляції, вже були запропоновані і вивчені [15].

Гіперглікемія безпосередньо впливає на глікокалікс — захисний шар протеогліканів на стінках судин, підвищуючи їхню вразливість, сприяючи посиленню адгезії між тромбоцитами та ендотеліальними клітинами, вивільненню ендотеліальних факторів коагуляції [7]. Також відомо, що глікація білків коагуляції та фібринолізу, спотворює їхню активність [18], що може пояснювати протиріччя в результатах досліджень стану фібринолізу в зростанні глікемії. Зважаючи на останнє, доцільно обстежувати вагітних з обґрунтованим високим ризиком передчасних пологів на вміст глікованого гемоглобіну (HbA1c).

**Мета** дослідження — порівняти клінічні та лабораторні прояви, наслідки токолізу гексопреналіном і ніфедипіном для новонароджених та матерів.

### Матеріали та методи дослідження

Когортне дослідження виконано в період із листопада 2022 р. до грудня 2023 р. на базі кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (НМУ ім. О.О. Богомольця) в КНП «Перинатальний центр м. Києва». Дослідження проведено в двох клінічних групах: екстремально передчасних пологів (ЕПП) — у термінах вагітності від 22 до 27 тижнів, 77 роділь; ранніх передчасних пологів (РПП) — у термінах 28–34 тижні, 73 роділлі.

Токолітичне лікування гексопреналіном або ніфедипіном понад 48 год призначено 68 роділлям. Їх переведено до Перинатального центру з інших установ із початком передчасної пологової діяльності. У групі ЕПП таких роділь було 32, у групі РПП — 36. Токолітичну терапію протягом менше 48 год у групах призначено відповідно 16 і 17 роділлям. Не призначено жодної токолітичної терапії 29 і 20 роділлям із кожної групи.

Токоліз виконано з дотриманням дозових приписів згідно з настановами до застосування від виробників. Гексопреналіну сульфат 10 мкг на добу вводили довенно через крапельну або мікроперфузійну систему на 500 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Таблетований ніфедипін по 10 мг застосовували в пролонгованій формі (з контрольованим вивільненням діючої речовини) до 6 таблеток на добу трансбукально.

Інші препарати для токолізу не розглядалися через їхню низьку з різних причин частоту застосування.

Вік роділь становив 18–35 років. Вагітність одноплідна, пологи перші, без соматичних захворювань.

**Критерії вилучення:** цукровий діабет, глюкозурія вагітних, гіпертензивні розлади у вагітних, порушення серцевого ритму, синдром затримки росту плода, гіпертермія під час пологів, ізоімунний конфлікт, синдроми порушення зсідання крові в матері.

Дослідження рівнів глікемії виконано на автоматичному біохімічному аналізаторі «Ассент 200», виробництва «СОРМАУ» (Польща) ферментативним методом із глюкозо-6-фосфатдегідрогеназою.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано з використанням методів альтернативного і варіаційного аналізів через  $\phi$ -критерій кутового перетворення Фішера та t-критерій Стьюдента з вірогідністю  $p < 0,05$ .

Принципи Гельсінської декларації в дослідженні враховано. Дослідження ухвалено протоколом біоетичної комісії НМУ імені О.О. Богомольця. Інформовану згоду від учасниць дослідження отримано.

### Результати дослідження та їх обговорення

Більшість усіх роділь, які народили передчасно, були госпіталізовані в активній фазі I періоду пологів. Розкриття шийки матки перевищувало 5 см ще в половини з них. На такому тлі з метою проведення (завершення) профілактики пневмопатії (синдрому дихальних розладів — СДР) був необхідний курс токолізу. У частини пацієнток із груп ЕПП і РПП, госпіталізованих в активній фазі I періоду, пологи відбулися менше ніж через 48 год після госпіталізації, тому курс токолітичної терапії і профілактики пневмопатії в них не завершений або не проведений зовсім. У групі ЕПП було відповідно 16 (20,8%) і 29 (37,7%) таких жінок,

Таблиця 1

## Токोलітична терапія в групах передчасних пологів, абс. (%)

Препарат, доза	Тривалість	ЕПП (n=77)	РПП (n=73)
Гексопреналін 10 мкг	понад 48 год	20 (26,0)	22 (30,1)
	менше 48 год	6 (7,8)	11 (15,1)
Ніфедипін 60 мг	понад 48 год	12 (15,6)	14 (19,2)
	менше 48 год	10 (13,0)	6 (8,2)
Без токолізу	–	29 (37,7)	20 (27,4)

Таблиця 2

## Залежність виживання від виду і тривалості токолізу, абс. (%)

Препарат	Тривалість токолізу	Співвідношення народжених і тих, хто вижив	ЕПП (n=77)	РПП (n=73)
Гексопреналін	Понад 48 год	народились вижили	20 16 (80,0)* #	22 20 (90,9)
	Менше 48 год	народились вижили	6 3 (50,0)#	11 9 (81,8)#
Ніфедипін	Понад 48 год	народились вижили	12 8 (66,7)* #	14 13 (92,9)
	Менше 48 год	народились вижили	10 6 (60,0)#	6 6 (100)
Без токолізу		народились вижили	29 16 (55,2)#	20 18 (90,0)
Вижили протягом тижня			49 (63,6)	66 (90,4)

Примітки: \* — відмінність між групами вірогідна, # — відмінність вірогідна в межах групи.

а серед РПП — 17 (23,3%) і 20 (27,4%) пацієнток. Токोलітичну терапію понад 48 год отримували 32 (41,6%) роділлі в групі ЕПП і 36 (49,3%) жінок у групі РПП (табл. 1).

У наведеному дослідженні порівнювали не токолітичні ефекти препаратів, а надавали увагу насамперед наслідкам для новонароджених, матері яких отримували чи не отримували токолітичної терапії, а якщо отримували, то яким препаратом, і з якою тривалістю токолізу. З'ясовано, що між токолізом гексопреналіну сульфатом або ніфедипіном за показником виживання новонароджених протягом першого постнатального тижня в групах ЕПП і РПП спостерігалася певна, принципова, на наш погляд, різниця (табл. 2).

Відсоток новонароджених, які вижили протягом першого тижня в групі ЕПП від роділь, які отримували токолітичну терапію гексопреналіном понад 48 год, відрізнявся від такого в новонароджених із групи РПП (80,0 та 90,9%;  $p < 0,05$ ). Після токолізу ніфедипіном протягом понад 48 год в обох групах відсотки новонароджених, які пережили перший тиждень, також відрізнялися (66,7% і 92,9%;  $p < 0,05$ ). Проте між наслідками тривалої (понад 48 год) токолітичної терапії гексопреналіном і ніфедипіном відзначалася істотна відмінність у межах груп. У групі ЕПП був вищим відсоток виживан-

ня протягом тижня серед новонароджених після токолізу гексопреналіном (80,0%) проти токолізу ніфедипіном (66,7%,  $p < 0,05$ ). В обох випадках серед новонароджених групи ЕПП після тривалого токолізу відсоток виживання був вищим за середній по групі (63,6%). За тих самих умов у групі РПП різниця була несуттєвою (90,9% і 92,9%;  $p > 0,05$ ), зокрема, порівняно з показником народжених без токолітичної терапії (90,0%) і середнім значенням по групі РПП — 90,4%.

Виживання протягом першого постнатального тижня серед недоношених групи ЕПП, у якій вагітні отримували нетривалий (менше 48 год) токоліз гексопреналіном (50,0%), і серед недоношених, народжених після нетривалого токолізу ніфедипіном (60,0%), наближене до виживання серед народжених без токолітичного лікування (55,2%;  $p > 0,05$ ) і менше за середній показник виживання в групі ЕПП — по групі в цілому з 77 новонароджених вижили 49 (63,6%). У групі РПП після короткого курсу токолізу ніфедипіном вижили всі новонароджені, після короткого токолізу гексопреналіном — 9 з 11 (81,8%;  $p < 0,05$ ), після пологів без застосування токолітичних засобів — 18 із 20 (90,0%;  $p < 0,05$ ). Остання величина не відрізнялася від середнього показника тижневого виживання по групі РПП (90,4%, тобто

Таблиця 3

## Рівень глікемії в роділь (M±m)

Токолітична терапія понад 48 год	n	Глікемія, ммоль/л	Діапазон значень глікемії (min÷max), ммоль/л	менше (M-m) абс. (%)	більше (M+m) абс. (%)
Гексопреналін	42	5,6±0,58*	3,3 ÷ 6,7	8 (19,0)	14 (33,3)
Ніфедипін	26	5,3±0,69	3,0 ÷ 6,9	6 (23,1)	7 (26,9)
Без токолізу	49	4,2±0,37*	3,1 ÷ 5,8	10 (20,4)	6 (12,2)

Примітка: \* — вірогідна різниця (p<0,05).

66 новонароджених із 73). Нижчий рівень виживання новонароджених у групі ЕПП пов'язаний з їхньою незрілістю відповідно до терміну, а не з недостатньою результативністю лікувальних впливів. Виживання помірно недоношених після токолізу  $\beta_2$ -міметичними засобами було нижчим за середнє по групі.

Важливим елементом токолітичної терапії гексопреналіном і ніфедипіном є врахування їхнього провідного побічного ефекту. Обидва препарати чинять посилений вплив на процес глікогенолізу, за рахунок чого зростає плазматичний вміст глюкози. Усі пацієнтки відповідно до протоколу обстеження вагітних пройшли тест толерантності до глюкози із задовільними результатами. Жодна з них не мала проблем із глікемією (в іншому випадку таких вагітних вилучали з дослідження). Рівень глікемії визначали в процесі токолізу або невдовзі після його завершення (табл. 3).

Рівні глікемії при токолізі гексопреналіном і ніфедипіном відрізнялися непоказово (5,6±0,58 ммоль/л проти 5,3±0,69 ммоль/л; p>0,05). Вірогідна відмінність відзначалася між показниками при токолізі гексопреналіном і без токолізу (5,6±0,58 ммоль/л проти 4,2±0,37 ммоль/л; p<0,05). В таблиці також наведено відсоток величин глікемії, що відрізнялися від середнього більше, ніж на величину показника розсіювання — (M-m) та (M+m). Значний діапазон значень глікемії в роділь під час токолітичної терапії може мати таке пояснення: роділлі обстежені не в стані спокою, дуже часто не натще, дози препаратів для токолізу відрізнялися через різну тривалість впливу і способи застосування. У будь-якому разі можна бачити незначне перевищення припустимих значень концентрації глюкози в 33,3% у процесі токолізу гексопреналіном і у 26,9% у разі застосування ніфедипіну. Рівень глікемії в новонароджених не визначали систематично через технічні та етичні причини, пов'язані з обмеженнями в можливості отримання достатнього для лабораторної діагностики обсягу зразків пу-

повинної крові, а також через некритичне перевищення норми глікемії в роділь. Але, зважаючи на відомий факт проникнення глюкози через плаценту шляхом полегшеної дифузії, природно припустити схожу картину також і в крові плодів.

Оскільки токоліз ніфедипіном відбувається введенням таблетованої лікарської форми трансбукально, то головною вимогою є регулярність застосування препарату на початку токолізу і подальшої підтримувальної дози відповідно до регламенту виробника. Про безпечність ніфедипіну вже йшлося. Безпечно застосування гексопреналіну, як і всіх інших  $\beta_2$ -адреноміметичних засобів, вимагає врахування особливостей механізму дії і дотримання значної кількості додаткових вимог. Глікогеноліз і підвищення рівня глікемії також розглянуті. Інша важлива особливість доведеного токолізу гексопреналіном — типові скарги вагітних під час токолізу на дискомфорт через прискорене серцебиття. Воно є прямим наслідком дії  $\beta_2$ -адреноміметичних засобів [3,6] і лише підтверджує ефективність токолізу. Дозувати препарат слід так, щоб частота серцевих скорочень не перевищувала 120–125<sup>1</sup>/хв, але й не була нижчою за 100<sup>1</sup>/хв. За нижчої частоти серцевих скорочень ефект токолізу буде недостатнім і навіть відсутнім, оскільки на матковий м'яз препарат діє протилежно. Вища частота серцевих скорочень межує з небезпечними ускладненнями, аж до вже згаданих лівошлункової недостатності і набряку легенів. Також із цієї причини небажано поєднувати  $\beta_2$ -адреноміметичні засоби і блокатори кальцієвих каналів (похідних дигідропіридину, фенілакіламіну та бензотіазепіну). Небезпечні ефекти їхньої взаємодії добре систематизовані фармакологами [13]. З урахуванням особливостей кровоспинної системи плода й недоношеного новонародженого [9] токоліз у термінах 22–27 тижнів і 28–34 тижні вагітності має бути різним. У терміні 22–27 тижнів бажано надавати перевагу гексопреналіну. Його можна застосовувати спільно із сірчанокислим

магнієм, оскільки нейропротекція в таких термінах україно мовою необхідна. Можливі ознаки розладження фібринолізу, помічені в пуповинній крові, в екстремально недоношеної дитини не будуть визначальними, оскільки кровоспинна і фібринолітична системи в неї недостатньо розвинені. Ніфедипіновий токоліз при ЕПП має небезпеку токсичної взаємодії ніфедипіну із сірчаноокислим магнієм. Тому токоліз ніфедипіном доцільніший при РПП (28–34 тижні вагітності), коли нейропротекція менш актуальна.

За безумовно важливої мінімізації травми під час розродження в передчасних термінах провідне завдання акушерів полягає в убезпеченні дитини також від функціональних збурень, що значно полегшує подальшу роботу неонатологів. Високий перинатальний ризик функціонально незрілого недоношеного новонародженого ускладнює визначення тактики розродження і не має доповнюватися ятрогенними причинами.

## Висновки

Нижчий рівень виживання екстремально недоношених новонароджених не залежить від виду токолізу або його відсутності і пов'язаний із незрілістю відповідно до терміну, а не з недостатньою результативністю лікувальних впливів. Виживання помірно недоношених після токолізу ніфедипіном показує кращий результат.

Побічним ефектом токолізу обома дослідженими препаратами є перевищення в межах 30% середнього значення глікемії.

У терміні 22–27 тижнів бажано надавати перевагу гексопреналіну, а токоліз ніфедипіном доцільніший при РПП (28–34 тижні вагітності).

Предметом подальших досліджень є поглиблене вивчення прямих ефектів і взаємодії лікарських засобів для токолітичної терапії, а також результати такої взаємодії для недоношеного новонародженого.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Chakraborty RK, Hamilton RJ. (2024, Jan). Calcium Channel Blocker Toxicity. [Updated 2023 Jul 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537147>.
- Crowther CA, Ashwood P, Middleton PF, McPhee A, Tran T et al. (2023). Prenatal Intravenous Magnesium at 30–34 Weeks' Gestation and Neurodevelopmental Outcomes in Offspring: The MAGENTA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 330(7): 603–614. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.12357>.
- Dias TZ, Fava ML, Passini Júnior R, Cecatti JG, Tedesco RP, Lajos GJ et al. (2018). Tocolysis among Women with Preterm Birth: Associated Factors and Outcomes from a Multicenter Study in Brazil. *Tocólise com parto prematuro: fatores associados e desfechos de um estudo multicêntrico no Brasil. Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia*. 40(4): 171–179. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1642025>.
- Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. (2015). Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 212(4). <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.1091>.
- Jørgensen JS, Weile LK, Lamont RF. (2014). Preterm labor: current tocolytic options for the treatment of preterm labor. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 15(5): 585–588. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.880110>.
- Klauser CK, Briery CM, Tucker AR, Martin RW, Magann EF, Chauhan SP, Morrison JC. (2016). Tocolysis in women with advanced preterm labor: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 29(5): 696–700. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1018171>.
- Korakas E, Ikonomidis I, Markakis K, Raptis A, Dimitriadis G, Lambadiari V. (2020). The Endothelial Glycocalyx as a Key Mediator of Albumin Handling and the Development of Diabetic Nephropathy. *Current vascular pharmacology*. 18(6): 619–631. <https://doi.org/10.2174/1570161118666191224120242>.
- Lamont CD, Jørgensen JS, Lamont RF. (2016). The safety of tocolytics used for the inhibition of preterm labour. *Expert opinion on drug safety*. 15(9): 1163–1173. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1187128>.
- Leush S, Protsyk M. (2023). Hemostasis in vessels of the umbilical cord in premature and extremely premature newborns. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 4(167): 35–39. [Леуш СС, Процик МВ. (2023). Гемостаз у судинах пуповини в недоношених і екстремально недоношених новонароджених. *Український журнал Здоров'я жінки*. 4(167): 35–39]. doi: 10.15574/HW.2023.167.35.
- Louis JM, Randis TM. (2023). Intrapartum Magnesium for Neuroprotection: Revisiting Gestational Age Criteria. *JAMA*. 330(7): 597–598. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.10673>.
- Motiaa Y, El Otmani W, El Oudghiri N, Tazi AS. (2018). Nicardipin Associated Pulmonary Edema : A Severe Complication of Tocolysis – A Case Report. *Integrative Journal of Medical Sciences*. 5. <https://doi.org/10.15342/ijms.v5ir.200>.
- MOZ Ukrainy. (2024). Pro zatverdzhennia shistnadciatogo vypusku Derzhavnogo formuliara likarskyh zasobiv ta zabezpechennia yogo dostupnosti. *Nakaz MOZ Ukrainy vid 12.03.2024 No. 418. Suppl 2. Vzayemodia likarskyh*

- zasobiv. [МОЗ України. (2024). Про затвердження шістнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності. Наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418. Додаток 2. Взаємодія лікарських засобів]. URL: [https://moz.gov.ua/uploads/10/54241-dn\\_418\\_12032024\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/10/54241-dn_418_12032024_dod.pdf).
13. MOZ Ukraine (2023). Pro vnesennia zmin do deyakyh normatyvno-pravovyh aktiv Ministerstva ohorony zdorovia Ukrainy shchodo pryznachennia ta vidpusku likarskyh zasobiv ta medychnyh vyrobiv za receptom. Nakaz MOZ Ukrainy vid 15.03.2023 No. 494. Suppl 1 Pravyla vypysuvannia receptive ta vymog-zamovlen na likarski zasoby ta medychni vyroby. [МОЗ України. (2023). Наказ МОЗ України від 15.03.2023 № 494 «Про внесення змін до деяких нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я України щодо призначення та відпуску лікарських засобів і медичних виробів за рецептом». Додаток 1 до Державного формуляра лікарських засобів «Правила випускування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і медичні вироби»]. URL: [https://moz.gov.ua/uploads/9/45103-dn\\_494\\_15032023\\_dod1.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/9/45103-dn_494_15032023_dod1.pdf).
14. Oliveros-Cubillan A., Reyna-Villasmil E., Santos-Bolívar J., Mejia-Montilla J., Reyna-Villasmil N., Fernández-Ramírez A. (2017). Tocolisis con sulfato de magnesio o clorhidrato de isoxuprina en amenaza de parto pretérmino. Tocolysis with magnesium sulphate or isoxsuprine hydrochloride in threatened pre-term labour. *Perinatología y Reproducción Humana*. 31(3): 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2017.10.002>.
15. Safdar NZ, Kietsiroje N, Ajjan RA. (2023). The Cellular and Protein Arms of Coagulation in Diabetes: Established and Potential Targets for the Reduction of Thrombotic Risk. *International journal of molecular sciences*. 24(20): 15328. <https://doi.org/10.3390/ijms242015328>.
16. Shennan A, Suff N, Jacobsson B. (2021). FIGO good practice recommendations on magnesium sulfate administration for preterm fetal neuroprotection. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 155(1): 31–33. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13856>.
17. Sunil Kumar KS, Shalini B, Apoorva J. (2023). Nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labour- A randomised controlled trial. *Indian journal of obstetrics and gynecology research (IJOGR)*. 10(4): 460–468. <https://doi.org/10.18231/j.ijogr.2023.088>.
18. Verkleij CJ, Bruijn RE, Meesters EW, Gerdes VE, Meijers JC, Marx PF. (2011). The hemostatic system in patients with type 2 diabetes with and without cardiovascular disease. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 17(6): E57–E63. <https://doi.org/10.1177/1076029610384112>.
19. Wang LP, Jiang Y, Yang H, Peng C, Zhang C, Tao X, Xie HH. (2016). Combination Therapy of Nifedipine and Sulphonylureas Exhibits a Mutual Antagonistic Effect on the Endothelial Cell Dysfunction Induced by Hyperglycemia Linked to Vascular Disease. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 38(6): 2337–2347. <https://doi.org/10.1159/000445587>.
20. Wilson A, Hodgetts-Morton VA, Marson EJ, Markland AD, Larkai E, Papadopoulou A et al. (2022). Tocolytics for delaying preterm birth: a network meta-analysis (0924). *The Cochrane database of systematic reviews*. 8(8): CD014978. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014978.pub2>.

#### Відомості про авторів:

**Леуш Сергій Станіславович** — к.мед.н., доц. каф. акушерства та гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел. +38 (044) 252-87-48. <https://orcid.org/0000-0002-1293-3305>.

**Говсєєв Дмитро Олександрович** — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства та гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел.: +38 (044) 522-87-36. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

**Загородня Александра Сергіївна** — д.мед.н., проф. каф. акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, вул. Предславинська, 9; тел. +38 (044) 252-87-48. <https://orcid.org/0000-0003-0424-8380>.

Стаття надійшла до редакції 20.06.2024 р.; прийнята до друку 15.09.2024 р.