

СРАВНЕНИЕ ТОКОЛИЗА ГЕКСОПРЕНАЛИНОМ И АТОЗИБАНОМ

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Разработка клинических рекомендаций по ведению и диагностике невынашивания беременности и преждевременных родов».

Цель исследования: сравнить эффективность и безопасность токолитиков – атозибана и гексопреналина.

В исследование вошли 119 беременных с угрожающими преждевременными родами в сроке беременности от 28 до 34 нед. В 62 наблюдениях проведен токолиз гексопреналином и в 57 – атозибаном. До начала лечения не было различий в состоянии беременных и клинических проявлениях преждевременных родов между группами.

Степень эффективности токолиза определяли по длительности пролонгирования беременности (48 ч, 7 сут, более 14 сут). Результаты: у 53 женщин, получавших лечение гексопреналином (77,4%), и у 55 – атозибаном (96,5%) беременность удалось пролонгировать на срок более 48 ч ($p < 0,05$). При этом еще пять женщин из группы гексопреналина родили до окончания 1-й нед. от начала токолиза и восемь – в течение последующих 7–14 дней. В группе женщин с эффективным токолизом атозибаном все роды произошли в интервале более 7 дней от начала токолиза. В четырех наблюдениях у женщин группы гексопреналина был проведен повторный курс терапии данным препаратом (без назначения нагрузочной дозы) в течение 24 ч. В группе атозибана полный повторный курс терапии был проведен в двух наблюдениях.

В доношенном сроке беременности роды произошли у 14 женщин (22,6%) после токолиза гексопреналином и у 19 (33,3%) – атозибаном ($p > 0,05$). В среднем токолиз атозибаном позволил пролонгировать беременность на 6,5 дня больше, чем гексопреналином ($p < 0,05$).

Заключение: таким образом, атозибан показал себя более эффективным токолитиком, чем гексопреналин, при лечении угрожающих преждевременных родов.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолитики, атозибан, гексопреналин.

The aim of the study was to compare the efficacy and safety of tocolytic agents - atosiban and hexoprenaline.

Patients and methods:

The study included 119 pregnant women with threatening preterm labour between 28 to 34 weeks of gestation. Sixty two pregnant received 62 tocolysis by hexoprenaline and fifty seven - atosiban. There were no differences in the clinical condition of pregnant women and features of preterm labour among groups before start of the tocolysis.

The degree of effectiveness is determined by the duration of the pregnancy prolongation (48 hours, 7 days, more than 14 days). Results: 9 women of 62 that received hexoprenaline tocolysis (22,6%), and 2 – atosiban (3,5%) failed to prolong the pregnancy for more than 48 hours ($p < 0,05$). Additionally, 5 women of the hexoprenaline group had premature labour within the first week from the treatment start and eight within 7-14 days. In the group of women with an effective atosiban tocolysis all births took place in a range of more than 7 days from the beginning of tocolysis. Four woman in hexoprenaline group received one repeated course of therapy with this drug (without a loading dose) for 24 hours. In atosiban group full repeated course was conducted in the two cases. Full-term gestation births occurred in 14 women (22,6%) after hexoprenaline tocolysis and in 19 (33,3%) – atosiban ($p > 0,05$). On average, atosiban tocolysis allowed to prolong pregnancy by 6.5 days longer than hexoprenaline ($p < 0,05$).

Conclusion: The results of study has shown that atosiban is more effective than hexoprenaline in pregnancy prolongation for more than 48 hours in threatening preterm labor.

Keywords: premature labor, tocolysis, atosiban, hexoprenaline.

Преждевременные роды остаются ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. Для снижения частоты преждевременных родов и неблагоприятных последствий недонашивания беременности используют ряд лечебных и профилактических мероприятий, к которым относятся: применение прогестерона в группе риска, коррекция истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) с помощью швов или пессария, токолитическая терапия, введение глюкокортикоидов и сурфактанта, а также организационные мероприятия по обеспечению условий для оптимального родоразрешения беременных и выхаживания недоношенных детей.

Каждое из перечисленных мероприятий обладает ограниченными возможностями и эффективностью.

Кроме того, для реализации эффекта часто необходимо их сочетанное применение. С этих позиций особая роль принадлежит токолитической терапии, которая, позволяя продлить беременность, создает условия для эффективного применения глюкокортикоидов, перевода беременной в перинатальный центр, предупреждает активацию сократительной деятельности матки после хирургической коррекции ИЦН.

С 1990-х гг. наиболее распространенными препаратами, используемыми с целью токолитической терапии, являлись гексопреналин и сернокислая магнезия. Однако, как показал систематический Кохрановский обзор, сернокислая магнезия не обеспечивает снижение частоты преждевременных родов и ассоциированных с ними перинатальных осложнений [3]. Бетамиметики, к которым

относится гексопреналин, хотя в целом и не снижают частоту преждевременных родов, позволяют пролонгировать беременность для перевода беременной в перинатальный центр и проведения профилактики дистресс-синдрома новорожденного [4]. Однако применение бета-миметиков часто сочетается с побочными эффектами, в т. ч. серьезными и требующими отмены лечения. Кроме того, гексопреналин противопоказан достаточно широкому кругу беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (стеноз устья аорты, миокардит, тахикардии, врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения сердечного ритма); при гипертиреозе, закрытоугольной глаукоме, инсулинозависимом сахарном диабете.

С 2012 г. в России сертифицирован новый препарат токолитического действия – атозибан. Атозибан является конкурентным антагонистом окситоцина на уровне рецепторов. Вследствие сходной молекулярной структуры атозибан блокирует окситоциновые рецепторы матки, препятствуя возбуждению миометрия под влиянием окситоцина. В отличие от других препаратов, используемых как токолитики, атозибан был разработан непосредственно для торможения преждевременной сократительной деятельности матки. В связи с этим его воздействие имеет более селективный характер и сочетается с меньшей частотой побочных эффектов. Указанные характеристики атозибана позволили ему занять ведущие позиции среди токолитиков более чем в 70 странах [5, 6]. В то же время в нашей стране опыт применения данного препарата только накапливается [7].

В связи с вышеизложенным представляет научный и практический интерес сравнение эффективности и безопасности нового токолитика – атозибана и широко распространенного токолитического препарата – гексопреналина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование вошли 119 беременных с угрожающими преждевременными родами в сроке беременности от 28 до 34 нед.

Критериями включения в исследование служили:

- удовлетворительное состояние беременной и плода;
- интактный плодный пузырь;
- срок беременности – 24–33 нед. 6 дней;
- зарегистрированная сократительная деятельность матки (четыре и более схваток за 30 мин продолжительностью не менее 30–40 сек);
- раскрытие шейки матки от 1 до 3 см и укорочение на 75% от исходной величины;
- информированное согласие пациентки.

Критериями исключения были:

- 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 гексопреналину или атозибану.

Токолитическую терапию начинали сразу после установления диагноза, уточнения срока беременности, оценки состояния матери и плода, критериев включения/исключения, оценки противопоказаний к применению препарата. В 62 наблюдениях проведен токолиз гексопреналином, в 57 – атозибаном.

Применение бета-миметиков часто сочетается с побочными эффектами, в т. ч. серьезными и требующими отмены лечения. Кроме того, гексопреналин противопоказан достаточно широкому кругу беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при гипертиреозе, закрытоугольной глаукоме, инсулинозависимом сахарном диабете

Схема токолиза гексопреналином:

1-й этап – внутривенно медленно (в течение 1 мин) вводили 2 мл гексопреналина без разведения (начальная доза – 10 мкг);

2-й этап – в течение 3 ч проводили инфузию гексопреналина со скоростью 0,3 мкг/мин (доза – 18 мкг/ч);

3-й этап – продолжительная – до 45 ч инфузия гексопреналина со скоростью 0,075 мкг/мин (доза – 4,5 мкг/ч).

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

Схема токолиза атозибаном:

1-й этап – внутривенно медленно (в течение 1 мин) вводили 0,9 мл (1 флакон) атозибана без разведения (начальная доза – 6,75 мг);

2-й этап – в течение 3 ч проводили инфузию атозибана в дозе 300 мкг/мин (доза – 18 мг/ч);

3-й этап – продолжительная – до 45 ч инфузия атозибана в дозе 100 мкг/мин (доза – 6 мг/ч).

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

Степень эффективности токолиза определяли по длительности пролонгирования беременности (48 ч, 7 сут., более 14 сут.).

При оценке эффективности токолитической терапии также учитывали субъективную оценку самочувствия пациенткой в течение первых 3 ч, через 24 и 48 ч лечения. Для этого использовали шкалу самооценки («самочувствие ухудшилось», «не изменилось», «незначительно улучшилось», «значительно улучшилось», «ничего не беспокоит»).

Для объективной оценки эффективности токолитической терапии использовали клиническую оценку тонуса матки при пальпации, определение частоты и длительности схваток, характер и частоту сердечных сокращений плода по данным кардиотокографии, динамический контроль состояния шейки матки – через 2 ч и 48 ч от начала лечения с помощью ультразвуковой 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 НЦАГиП.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравниваемые группы беременных не отличались по возрасту, частоте встречаемости экстрагенитальных и гинекологических заболеваний (табл. 1). Среди заболеваний наиболее часто встречались варикозная болезнь вен нижних конечностей (19,3 и 14,0%) и ранее перенесенный пиелонефрит (27,4 и 28,0%). Следует отметить более высокую частоту заболеваний эндокринной системы среди женщин группы атозибана, что обусловлено исключением из группы гексопреналина беременных с сахарным диабетом (противопоказание к назначению данного препарата).

Таблица 1. Демографическая и клинико-анамнестическая характеристика обследованных

Параметр	Гексопреналин		Атозибан	
	n = 62	%	n = 57	%
Возраст	30,00 ± 3,62 (20–38)		30,12 ± 3,66 (21–38)	
Экстрагенитальные заболевания:				
сердечно-сосудистой системы	16	25,8	15	26,32
эндокринной системы	6	9,68	8	14,04
желудочно-кишечного тракта	9	14,52	7	12,28
мочевой системы	19	30,65	16	28,07
другие	6	9,68	5	8,77
Гинекологические заболевания	30	48,39	27	47,37

Среди гинекологических заболеваний наиболее часто имели место бесплодие в анамнезе (у каждой пятой женщины), а также миома матки (9,7 и 8,8%) и хронические воспалительные заболевания половых органов (9,7 и 7,0%).

В обеих группах преобладали первородящие (87,1 и 86%). При этом первобеременных в каждой группе было по 37 женщин (59,7 и 64,9%). Количество женщин с абортми в анамнезе составляло 7 (10,3%) в группе гексопреналина и 4 (7%) – атозибана. Самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках встречалось чаще – 22,6 и 21,1% соответственно. У каждой 10-й пациентки в анамнезе были преждевременные роды (9,7 и 10,5%).

В каждом пятом – четвертом наблюдении данная беременность наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (25,8 и 21,1%). В группе женщин, получавших лечение гексопреналином,

было 13 двоен (8 дихориальных диамниотических, 3 дихориальные моноамниотические и 2 монохориальные). В группе атозибана дихориальных диамниотических двоен было 7, дихориальных моноамниотических – 3, монохориальных – 2. Также в группе атозибана была 1 трихориальная тройня.

В доношенном сроке беременности роды произошли у 14 женщин (22,6%) после токолиза гексопреналином и у 19 (33,3%) – атозибаном ($p > 0,05$). В среднем токолиз атозибаном позволил пролонгировать беременность на 6,5 дня больше, чем гексопреналином ($p < 0,05$)

С одинаковой частотой в группах встречались женщины с рубцом на матке после предшествующей операции кесарева сечения (9,7 и 10,5%).

Течение беременности на ранних сроках у женщин обеих групп характеризовалось высокой частотой угрожающего прерывания беременности, по поводу чего они получали лечение в стационаре (табл. 2). С высокой частотой встречалась ИЦН, в связи с которой в сроках 18–21 нед. беременности был произведен серкляж. Из других осложнений беременности наиболее часто отмечены анемия беременных, а также плацентарная недостаточность и задержка роста плода (по 14% наблюдений).

До поступления в стационар 7 пациенток из группы гексопреналина получали лечение таблетированной формой этого препарата и 3 – нифедипином. В сравниваемой группе 2 женщины получали гексопреналин и 8 – нифедипин. Перед началом токолиза указанная терапия была отменена.

Срок беременности на момент госпитализации колебался от 28 до 33 нед. (табл. 3). У 6 беременных с одноплодной беременностью в группе гексопреналина и 2 – группы атозибана имело место тазовое предлежание плода, у остальных – головное ($p > 0,05$). При многоплодной беременности имело место разное сочетание предлежания плодов.

При поступлении в стационар длина шейки матки по данным эхографической цервикометрии составляла от 7 до 28 мм. Зрелость шейки матки по модифицированной

Таблица 2. Особенности течения беременности

Параметр	Гексопреналин		Атозибан	
	n = 62	%	n = 57	%
Угроза прерывания беременности				
I триместр	14	22,58	13	22,81
II триместр	6	9,68	6	10,53
I и II триместры	6	9,68	9	15,79
ИЦН	14	22,58	16	28,07
Анемия	10	16,13	8	14,04
Задержка развития плода	9	14,52	8	14,04
Многоводие	3	4,84	2	3,51

шкале Бишоп находилась в пределах от 4 до 9 баллов. Таким образом, до начала лечения не было различий в состоянии беременных и клинических проявлениях преждевременных родов между группами.

Всем беременным после установления диагноза «угрожающие преждевременные роды» была начата профилактика респираторного дистресс-синдрома плода дексаметазоном в курсовой дозе 24 мг, проведена токолитическая терапия в соответствии с вышеприведенной схемой.

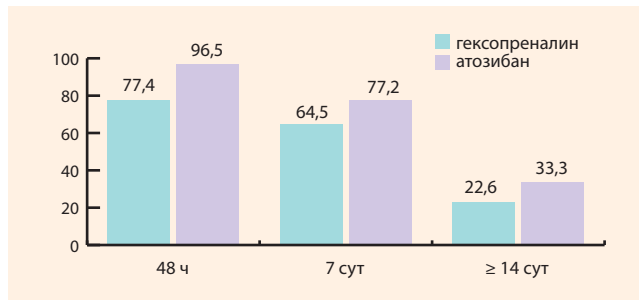
Основные результаты проведенной терапии и исходы беременности представлены в *таблице 3*.

Как следует из представленных результатов, время, требуемое для достижения клинического эффекта, значительно различалось между группами. В группе женщин, получавших лечение атозибаном, отчетливый эффект, субъективно определяемый пациенткой и объективно – по данным мониторингового контроля, наступал раньше, чем в группе гексопреналина (*табл. 3*).

При этом неэффективным лечение признано в 9 наблюдениях группы гексопреналина и в 2 – атозибана ($p < 0,05$). У этих женщин, несмотря на токолитическую терапию, прогрессировали схватки и раскрытие шейки матки, что определило необходимость отмены гексопреналина или атозибана с последующим родоразрешением в сроке менее 48 ч от госпитализации.

У 53 женщин, получавших лечение гексопреналином (77,4%), и 55 – атозибаном (96,5%) беременность удалось

Рисунок. Продолжительность пролонгирования беременности на фоне токолиза гексопреналином или атозибаном



продолжить на срок более 48 часов ($p < 0,05$). При этом еще 5 женщин из группы гексопреналина родили до окончания 1-й нед. от начала токолиза и 8 – в течение последующих 7–14 дней. В группе женщин с эффективным токолизом атозибаном все роды произошли в интервале более 7 дней от начала токолиза.

В доношенном сроке беременности роды произошли у 14 женщин (22,6%) после токолиза гексопреналином и у 19 (33,3%) – атозибаном ($p > 0,05$). В среднем токолиз атозибаном позволил пролонгировать беременность на 6,5 дня больше, чем гексопреналином ($p < 0,05$). Сведения о продолжительности пролонгирования беременности в группах представлены на *рисунке*.

Таблица 3. Особенности состояния при поступлении и исходы беременности

Параметр	Гексопреналин, n = 62	Атозибан, n = 57	p value
Срок беременности при госпитализации, нед.*	31,11 ± 1,50 (28–34)	31,02 ± 1,44 (28–33)	
Длина шейки матки (см)*	2,37 ± 0,47 (1,0–2,7)	2,36 ± 0,49 (0,7–2,8)	
Оценка по шкале Бишоп*	5,34 ± 0,84 (4–9)	5,35 ± 0,87 (4–9)	
Время эффекта субъективно, ч*	2,74 ± 0,72 (1,2–4)	2,21 ± 0,69 (0–3)	$p < 0,01$
Время эффекта объективно, ч*	3,03 ± 0,96 (1–4,5)	2,58 ± 0,94 (0–4)	$p < 0,05$
Повторный курс токолиза	4 (6,45%)	2 (3,51%)	
Кол-во дней пролонгирования беременности*	22,20 ± 16,86 (1–56)	28,76 ± 15,22 (1–56)	$p < 0,05$
Срок родов, нед.*	34,26 ± 2,52 (29,5–40)	35,12 ± 2,47 (29,7–40)	
Влагалищные роды	41 (66,13%)	39 (68,42%)	
Кесарево сечение	21 (33,87%)	18 (31,58%)	
Количество новорожденных	75	70	
Новорожденные мужского пола	56 (74,67%)	52 (74,29%)	
Новорожденные женского пола	19 (25,33%)	18 (25,71%)	
Вес новорожденных*	2290,34 ± 475,77 (1310–3510)	2448,56 ± 528,75 (1370–3490)	
Рост новорожденных*	45,71 ± 2,84 (39–51)	46,77 ± 2,64 (41–50)	$p < 0,001$
Оценка по Апгар на 1 мин*	7,29 ± 0,89 (5–8)	7,54 ± 0,75 (5–8)	
Оценка по Апгар на 5 мин*	8,24 ± 0,77 (7–9)	8,44 ± 0,75 (7–9)	

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

В обеих группах преобладал мужской пол плода ($p > 0,05$). Не было получено существенных различий в массе тела новорожденных сравниваемых групп, тогда как рост плода оказался достоверно больше в группе токолиза атозибаном ($p < 0,01$). Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1 мин колебалась от 5 до 8 баллов и существенно не различалась в группах.

Следует отметить, что в 4 наблюдениях у женщин группы гексопреналина был проведен повторный курс терапии данным препаратом (без назначения нагрузочной дозы) в течение 24 ч. В группе атозибана полный повторный курс терапии был проведен в 2 наблюдениях.

При лечении гексопреналином наиболее часто пациентки 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 2-м этапе регистрировалось в 100% наблюдений

В 46,8% наблюдений после окончания токолиза гексопреналином и в 42,1% после атозибана была назначена поддерживающая терапия микронизированным прогестероном по 200 мг/сут (на ночь). Еще 9 (14,5%) и 4 (7,0%) женщины соответственно получали поддерживающую терапию сернокислой магнезией ($p > 0,05$).

При лечении гексопреналином наиболее часто пациентки 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 2-м 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.

В группе женщин, получавших лечение атозибаном, частота побочных эффектов была значительно ниже (87,1% против 13,8%) ($p < 0,001$). Ни в одном наблюдении не потребовалось прерывать лечение в связи с непереносимостью препарата.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что атозибан на 20% более эффективен, чем гексопреналин в торможении преждевременной родовой деятельности на 48 ч, необходимые для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденного. При этом эффект наступал достоверно раньше и сохранялся на более продолжительный период, что, вероятно, обуслов-

лено более надежным выключением патогенетического механизма, запускающего и поддерживающего родовую деятельность.

В то же время, несмотря на высокую эффективность, атозибан не обеспечивает остановку родов в 100% наблюдений. С одной стороны, это может быть обусловлено запоздалым началом терапии. Так, в нашем исследовании атозибан оказался неэффективным при активной родовой деятельности и открытии зева сглаженной шейки матки на 4–5 см. С другой стороны, нельзя исключить, что в патогенезе преждевременных родов имеют значение другие механизмы, кроме активации окситоциновых рецепторов.

Гексопреналин показал существенно меньшую эффективность, что может быть обусловлено не только отличием механизма его действия. Также нельзя исключить выраженные побочные эффекты, которые не позволяют обеспечить необходимую для подавления родовой деятельности объемную скорость введения препарата. Так, в нашей серии наблюдений протокол токолиза гексопреналином не был выполнен в 3 из 9 наблюдений из-за его неэффективности.

Общая частота родов в доношенном сроке беременности существенно не различалась между группами. Данный результат совпадает с данными литературы, свидетельствующими об отсутствии значимого влияния всех видов токолиза на снижение частоты преждевременных родов в целом [8, 9]. Его роль заключается в обеспечении необходимого 48-часового окна для достижения максимального эффекта профилактического применения глюкокортикоидов при минимально возможных побочных эффектах. Атозибан показал себя препаратом, который в большей степени, чем гексопреналин, отвечает современным требованиям, предъявляемым к токолитикам.



ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., Клименко П.А., Сичинава Л.Г., Панина О.Б. и др. Преждевременные роды как важная проблема современного акушерства. *Акушерство и гинекология*, 2012, 2: 4–10.
2. Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Холин А.М. Медикаментозная терапия угрожающих преждевременных родов. *Акушерство и гинекология*, 2013, 5: 17–22.
3. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, Aug 15, 8: CD001060. doi: 10.1002/14651858.CD001060.pub2.
4. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Feb 5, 2: CD004352. doi: 10.1002/14651858.CD004352.pub3.
5. Husslein P, Roura L, Dudenhausen J, Helmer H, Frydman R, Rizzo N 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): 105–110.
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. Фаткуллин И.Ф., Фаткуллин Ф.И., Мунавирова А.А., Исламова Л.Х., Ахметгалиев А.Р., Шайхетдинова А.Т. Опыт применения блокатора окситоциновых рецепторов при начавшихся преждевременных родах. *Акушерство и гинекология*, 2016, 6: 73–77.
8. Haas D, Benjamin T, Sawyer R, Quinney SK. Short-term tocolytics for preterm delivery. *International Journal of Women's Health*, 2014, 6: 343–348.
9. Haram K, Mortensen JH, Morrison JC. Tocolysis for acute preterm labor: does anything work. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015 Mar, 28(4): 371–8.