

А.В. Курганский, Д.О. Иванов, А.Г. Савицкий

Токолитическая терапия в акушерстве: проблемы и решения

Федеральный центр сердца крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Резюме. Применение токолитической терапии является одним из ключевых моментов в лечении преждевременных родов. Обсуждается вопрос о принципах проведения токолиза, рассматриваются преимущества и недостатки различных групп препаратов, используемых для этой цели. Описываются препараты, используемые для токолиза, такие как β -адреномиметики, сульфат магния, ингибиторы синтеза простагландинов, донатор оксида азота, блокаторы Ca^{++} -каналов, антагонисты окситоциновых рецепторов. Представлены механизмы действия, эффективность, безопасность и побочные эффекты для матери и плода.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолитическая терапия, токолиз, мать, плод.

Преждевременные роды, на протяжении многих десятилетий остаются одной из самых актуальных проблем акушерства. Одно из первых научных описаний преждевременных родов можно встретить в работе Simpson (1907). В ней описываются преждевременные роды, произошедшие 25 декабря 1642 года. «Ребенок был настолько мал, что мог поместиться в литровую кружку». Несмотря на столь малые размеры, этот ребенок выжил, вырос и стал сэром Исааком Ньютоном [1]. Однако далеко не все преждевременные роды имеют столь благополучный финал.

Как известно, преждевременные роды заканчиваются рождением недоношенного ребенка, являясь ведущей причиной перинатальной заболеваемости и неонатальной смертности в развитых странах. Так, в 2008 году 29% случаев неонатальных смертей в мире были связаны с преждевременными родами [2]. Риск смерти или нейросенсорных расстройств у детей увеличивается с уменьшением срока гестации. Помимо того, что преждевременные роды могут оказывать огромный негативный психоэмоциональный эффект на семью, существенно возрастают затраты здравоохранения на лечение недоношенных детей [3]. Выхаживание недоношенных и незрелых детей обходится в 250–300 раз дороже, чем оказание помощи доношенным новорожденным [4].

Преждевременными называют роды, наступившие в сроки беременности от 22 до 37 недель (259 дней), начиная с первого дня последней нормальной менструации при регулярном менструальном цикле, при этом масса тела плода составляет от 500 до 2500 г [5]. В России до конца 2011 г. спонтанное прерывание беременности при гестационном сроке с 22 до 27 недель относились к поздним выкидышам [6]. С 01.01.2012 г. в нашей стране вступили в действие новые критерии при определении срока родов, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения [7].

Значительные успехи, достигнутые за последние 40 лет в медицине и фармакологии, почти не повлияли на распространенность преждевременных родов. Это, прежде всего, связано с многообразием их причин и сложностями диагностики наступления этого патологического синдрома [4]. Частота преждевременных родов в мире в последние годы оставляет 5–12%, и, несмотря на появление новых технологий, не имеет тенденции к снижению. В Соединенных Штатах Америки (США) этот показатель составляет 12–13%, во многих других развитых странах 5–9%. Показатель преждевременных родов в развитых странах также формируется и за счет беременностей, в том числе многоплодных, наступивших в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий [4, 6, 8].

Сложности с лечением и профилактикой преждевременных родов связаны с многообразием их причин. Этиология преждевременных родов доподлинно не известна при всей своей потенциальной многообразности возможных патогенных факторов, а реальные методы их гарантированного предотвращения практически отсутствуют [9]. Несмотря на то, что факторы риска наступления преждевременных родов, казалось бы, хорошо изучены, в 30–50% случаев причину преждевременных родов установить не удается [4, 9, 10].

Также недостаточно ясны механизмы развития преждевременных родов как в плане представления механизмов преждевременного созревания шейки матки, так и причин ранней активации миометрия. В настоящее время принято считать, что только взаимодействие и реализация множества факторов риска способствует переходу матки из состояния покоя к началу сократительной деятельности. Преждевременное начало родовой деятельности расценивается не как отдельное заболевание, а как исход различных осложнений беременности. Установление новых

аспектов патогенеза этих состояний является важным звеном профилактики недонашивания беременности. По нашему мнению, проблема невынашивания беременности в целом становится ещё более актуальной в связи с необходимостью пересмотра представлений о биомеханизме родовой схватки. Доминирующие теории, представляемые до сих пор в акушерской литературе [11–13], уже не обогащают клиническую практику и не позволяют врачам применять новые методы лечения этой патологии, основывающиеся на знании её патофизиологии [14]. В связи с этим основные методы лечения угрозы прерывания беременности представляют собой наборы симптоматических методик, приносящие временный эффект, но не решающие проблему в целом, тем более, лечение сложно контролировать в связи с выраженной субъективностью оценки клинической картины как со стороны врача, так и со стороны беременных. Это отчетливо демонстрируется на примере применения спазмолитиков при лечении угрозы прерывания беременности. Доказано, что неэффективные в данном случае препараты [14] у некоторых специалистов неожиданно оказывают «магический» эффект на «тонус и возбудимость» матки.

Ещё два недостаточно исследованных вопроса не позволяют шире взглянуть на проблему преждевременных родов. Первый – недостаточная информативность используемых методов диагностики, когда получаемая информация позволяет провести лишь поверхностную оценку патологической ситуации. Так, применяемый для оценки сократительной активности матки метод одноканальной наружной гистометрии, по мнению многих исследователей, имеет ориентировочную ценность [15]. Тем не менее, в настоящее время он часто используется как метод окончательной диагностики. Второй вопрос – это незавершённость исследований реакций миометрия *in vitro* при воздействии на него наиболее широко применяемых препаратов. То есть врачи не владеют полной информацией о прямом действии применяемой терапии на силовой миометрий, что и приводит к наличию диаметрально противоположных мнений по этим вопросам, в частности, о целесообразности применения тех или иных медикаментов для подавления сократительной активности матки [12–14].

Токолиз – это базовая методика при лечении любых видов угрозы прерывания беременности, однако уже вряд ли можно найти акушера, который говорил бы о токолитической терапии как о панацее, о спасении от всех бед. Скорее это программное действие, результат которого трудно прогнозируем в большинстве случаев возникновения реальной угрозы. Встречаются и случаи непрогнозируемой парадоксальной индукции процесса преждевременных родов, которые с точки зрения общепринятых взглядов на патофизиологию маточного сокращения, объяснить невозможно [14, 16]. Также нередки случаи длительного проведения сохраняющей терапии при отсутствии угрозы прерывания – диагноз ставится на основе неоднозначно

тракуемых жалоб пациенток и весьма сомнительных клинических проявлениях патологии [9, 14, 15].

При установленном диагнозе преждевременных родов токолиз проводить не следует в тех случаях, когда пролонгирование беременности противопоказано. Например, при внутриматочной инфекции, антенатальной гибели плода, врожденных пороках, несовместимых с жизнью плода, отслойке плаценты, тяжелой экстрагенитальной патологии, преэклампсии, тяжелой плацентарной недостаточности и др. [4, 5, 17, 18]. После 34 недель токолитическое средство назначать не рекомендуется, поскольку дети рождаются жизнеспособными, а риск осложнений токолитической терапии значительно превосходит пользу от ее применения [4].

Для подавления маточных сокращений предложено широкое разнообразие различных препаратов. Они различаются между собой по механизму действия, путям введения, степени риска развития нежелательных побочных явлений для беременных и плода, спектру вызываемых побочных реакций. В настоящее время в мировой практике наибольшее распространение получили β -адреномиметики, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты окситоциновых рецепторов, ингибиторы простагландин-синтетазы, донаторы оксида азота и сульфат магния [4, 17, 18].

Однако, несмотря на такое разнообразие медикаментов, применение токолитиков не оказывает статистически значимого влияния на перинатальную смертность и частоту развития осложнений у новорожденных [17]. Тем не менее, использование таких препаратов, как атотибана, β -адреномиметиков, индометацина, по сравнению с плацебо или отсутствием вмешательства приводит к статистически значимому пролонгированию беременности [17]. В связи с этим те несколько дней, которые удается выиграть в результате проведения токолиза, необходимо использовать с максимальной пользой, а именно: для проведения терапии глюкокортикоидами, направленной на созревание легких плода, или «внутриутробной» транспортировке плода в специализированный стационар [4, 5, 17].

Несмотря на сообщения об эффективности токолитических средств, ни одно из них не изучено настолько хорошо, чтобы стать препаратом выбора, а от такого, широко используемого в отечественной и зарубежной клинической практике препарата для лечения преждевременных родов, как сульфат магния, и вовсе рекомендуется отказаться [5, 17, 18]. Анализ литературных данных показывает, что применение сульфата магния в качестве токолитика не только неэффективно, но и обладает рядом негативных последствий. Согласно результатам исследования, проведенного в (США), сульфат магния в больших дозах в качестве токолитического средства повышает риск перинатальной смертности [19]. В руководстве Королевской ассоциации акушеров-гинекологов (КААГ) проведена оценка 23 исследований по применению сульфата магния, включившем в себя 2036 женщин. В этих исследованиях было статистически доказано

увеличение риска плодовой, младенческой и ранней детской смертности при его широком применении в качестве токолитика [17]. В связи с этим во многих руководствах сульфат магния не рекомендуют применять для предупреждения преждевременных родов [1, 6, 17]. Тем не менее, в настоящее время обсуждается вопрос о протективном действии магнезии на мозг плода. В ряде исследований показано, что назначение сульфата магния в случае ожидаемых преждевременных родов уменьшает частоту возникновения церебральных параличей и других неврологических расстройств у новорожденных [20, 21]. На сегодняшний день имеются разные точки зрения на режим дозирования препарата, а также его влияние на отдаленные исходы у детей [5].

Необходимо отметить, что β -адреномиметики задерживают наступление преждевременных родов до 48 ч по сравнению с применением плацебо [17]. Однако данных, свидетельствующих о наличии у них преимуществ по сравнению с другими токолитиками, нет. К препаратам из группы β -адреномиметиков, применяемым для токолиза в России, относятся гексопреналин (гинипрал), фенотерол (партусистен) и сальбутамол. В Соединенных Штатах широко применяют тербуталин и ритодрин. Из всех препаратов данной группы только ритодрин одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) США в качестве токолитического средства [9]. Применение β_2 -адреномиметиков ограничено их побочными явлениями и, прежде всего, влиянием на сердечно-сосудистую систему, углеводный и электролитный баланс. К таким побочным явлениям относятся тахикардия, одышка, боль в груди, гипергликемия и гиперкалиемия. Вследствие выраженных побочных явлений FDA США рекомендовало отказаться от применения тербуталина в качестве токолитического средства [22].

Что касается блокаторов Ca^{++} -каналов, то препараты этой группы также широко применяются в мире для терапии преждевременных родов. В руководстве КААГ нифедипин, предлагается использовать в качестве токолитического средства первой линии [17]. Интересные данные приводятся в обзоре американских ученых, охватывающем 26 исследований применения нифедипина и включивших 2179 женщин, из них в 23 исследованиях проводился острый токолиз. В подгруппе сравнения нифедипина с агонистами β_2 -адренорецепторов (16 исследований, 1278 женщин) было показано, что применение блокатора Ca^{++} -каналов достоверно снижало риск наступления родов в течение 7 дней от начала терапии. С нифедипином также связано снижение риска наступления родов до 34 недель, снижение побочных реакций со стороны матери и связанных с ними отказов от лечения. Что касается перинатальных исходов, то было показано: при лечении нифедипином снижалась частота развития респираторного дистресс-синдрома плода, некротизирующего энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний, желтухи новорожденных, показаний

для госпитализации новорожденных в палату интенсивной терапии и сокращению времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. При сравнении использования нифедипина с сульфатом магния отмечено достоверно меньшее число побочных реакций со стороны матери [23].

Новая для отечественного акушерства группа препаратов для лечения преждевременных родов – антагонисты окситоциновых рецепторов (атозибан). Эти препараты широко используются в ряде европейских стран: в Великобритании, Германии, Голландии, Украине и других. В России препараты данной группы пока не зарегистрированы. КААГ атозибан рекомендован в качестве средства первой линии для предупреждения преждевременных родов. Мета-анализ 6 исследований, включивших 1695 женщин, которым назначался атозибан, показал, что препарат не снижал частоту развития преждевременных родов и не улучшал неонатальный прогноз. В двух плацебо-контролируемых исследованиях (613 женщин) установлено, что применение атозибана ассоциируется с более низкой массой новорожденных при рождении и большим числом неблагоприятных побочных реакций по сравнению с группой рожениц, получавших плацебо [17].

В сравнительных испытаниях применения атозибана с β_2 -адреномиметиками (с участием 575 женщин) было выявлено увеличение числа детей с весом менее 1500 г при рождении у матерей, получавших атозибан [17]. В другом исследовании – плацебо-контролируемом – с участием 531 пациентки с атозибаном связывали увеличение смертности на первом году жизни ребенка. Возможно, объяснением такого увеличения смертности может служить тот факт, что атозибан назначался беременным женщинам со сроком гестации до 28 недель. Учитывая это обстоятельство, FDA США не одобрило его применение в качестве токолитика [18]. Тем не менее, препарат достаточно широко используется в европейских странах. Эффективность применения данного препарата для острого токолиза отмечена в ряде руководств [22, 17]. Токолитический эффект от атозибана сопоставим с применением β -адреномиметиков, однако в отличие от последних прием атозибана связан со значительным снижением побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы [17].

Важное влияние на развитие и поддержание родовой деятельности оказывают простагландины [25–27], синтез которых происходит при участии фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Исходя из этого, было выдвинуто предположение о возможности применения нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибирующих ЦОГ, для лечения преждевременных родов [26, 27]. Опыт их применения обобщен в обзоре J.F. King et al. [27], охватывающем тринадцать исследований, в десяти из которых оценивалось влияние индометацина. Согласно заключению авторов, нет достаточных свидетельств о том, что ингибиторы ЦОГ, назначенные женщинам с угрожающими преждевременными родами, снижают риск рождения недоно-

шенных детей. Ингибиторы ЦОГ подавляют маточные сокращения и таким образом могут отсрочить исход родов, что позволит провести терапию кортикостероидами, направленную на профилактику респираторного дистресс-синдрома плода. Ингибиторы ЦОГ могут иметь ряд негативных эффектов как на сердце (в т.ч. преждевременное закрытие артериального протока), легкие, почки плода, так и на организм матери. Тем не менее, подчеркивается, что назначение препаратов данной группы при невозможности проведения других альтернативных видов терапии может быть лучше, чем отсутствие лечения.

Еще один препарат, используемый для лечения преждевременных родов – донатор оксида азота – нитроглицерин. Препарат достоверно уменьшает риск наступления родов до 37 недель, однако до конца неясна эффективность применения препарата до 32–34 недель беременности [17]. В исследовании, проведенном канадскими учеными [28], показана эффективность применения трансдермальной формы нитратов. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показано снижение неонатальной смертности при применении трансдермальной формы глицерол тринитрата, наилучший результат был продемонстрирован в группе беременных со сроком гестации до 28 недель [28]. При сравнении с нифедипином (одно исследование, включавшее 50 женщин) не выявлено существенных различий в частоте родов, произошедших в течение 48 ч лечения и в частоте побочных реакций со стороны матери [23].

Таким образом, несмотря на наличие достаточно широкого выбора токолитических средств, перед врачом встает вполне очевидный вопрос: какой из препаратов выбрать для лечения угрозы прерывания беременности или преждевременных родов? К сожалению, на сегодняшний день идеального препарата для этой цели не существует. Такой препарат должен быть специфичным по действию для подавления маточных сокращений, доступным, недорогим, эффективным для предотвращения наступления преждевременных родов и улучшающим неонатальный исход, также он должен обладать минимумом побочных эффектов со стороны матери, плода и новорожденного. У такого препарата должны отсутствовать отсроченные побочные эффекты [23]. Пока ни один из препаратов не доказал своего превосходства перед другими. При этом отсутствие достаточного количества фундаментальных данных о влиянии препаратов на силовую миометрию и гемодинамику матки пока придаёт токолизу эмоционально-эмпирический характер, как действию, не опирающемуся на чёткий научный прогноз, и имеющему в своей основе только многочисленные практические клинические наблюдения. Необходимо проводить дальнейшие исследования, направленные как на изучение механизмов прямого действия препаратов, обладающих токолитической активностью, на миометрий, маточную и маточно-плацентарную гемодинамику, так и на дальнейшую адаптацию на патогенетическом уровне всего их многообразия к конкретным клиническим случаям.

Литература

1. Tan, T.C. Tokolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review / T.C. Tan [et al.] // Singapore med. j. – 2006. – Vol. 47 (5). – P. 361–366.
2. Oestergaard, M.Z. Neonatal mortality levels for 193 countries in 2009 with trends since 1990: A systematic analysis of progress, projections, and priorities / M.Z. Oestergaard [et al.] // PLoS med. – 2011. – Vol. 8 (8). – P. 1001–1080.
3. Wen, S.W. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome / S.W. Wen [et al.] // Semin. fetal. neonatal. med. – 2004. – Vol. 9 (6). – P. 429–435.
4. Абрамченко, В.В. Фармакотерапия преждевременных родов / В.В. Абрамченко. – СПб.: ЭЛБИ. – 448 с.
5. Методическое письмо Минздравсоцразвития РФ от 16 декабря 2011 года № 15-4/10/2-12700 «Преждевременные роды». – М., 2011. – 7 с.
6. Преждевременные роды. Клинический протокол. ФГУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ / Институт Здоровья Семьи. – М., 2010. – 21 с.
7. Приказ Минздравсоцразвития России №1687н от 27 декабря 2011 г. – М., 2011. – 5 с.
8. Goldenberg R.L. Epidemiology and causes of preterm birth / R.L. Goldenberg [et al.] // The Lancet. – 2008. – Vol. 371 (9606). – P. 75–84.
9. Протопопова, Н.В. Современный взгляд на проблему преждевременных родов / Н.В. Протопопова, М.А. Шапошникова // Сибирский мед. журн. – 2009. – № 3. – С. 28–33.
10. Beck, S. PFA: The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity / S. Beck [et al.] // Bull. World health organ – 2010. – Vol. 88. – P.31–38.
11. Айламазян, Э.К. Акушерство: учебник для медицинских вузов / Э.К. Айламазян. – СПб.: Спецлит, 2007. – 634 с.
12. Савельева, Г.М. Акушерство: учебник / Г.М. Савельева [и др.]. – М.: Медицина, 2002. – 816 с.
13. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007 – 1200 с.
14. Савицкий, А.Г. О негативной роли концепции пейсмейкера в современной теории родовой схватки / А.Г. Савицкий [и др.] // Бюл. Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2011. – № 6. – С. 46–51.
15. Михайлова, О.И. Токолитические препараты в лечении угрожающих преждевременных родов / О.И. Михайлова [и др.] // Рус. мед. журн. – 2009. – № 1. – С. 11–15.
16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Tocolysis for women in preterm labour. Green-top Guideline № 1b. – London (UK): RCOG, 2011. – P. 12.
17. Лепяхин, В.К. Неблагоприятные побочные реакции, вызываемые токолитическими препаратами / В.К. Лепяхин [и др.] // Безопасность лекарств и фармаконадзор. – 2009. – Vol. 2. – P. 29–38.
18. Scudiero, R. Perinatal Death and Tocolytic Magnesium Sulfate / R. Scudiero [et al.] // Obstetrics & Gynecology. – 2000. – Vol. 96 (2). – P. 178–182.
19. Doyle, L.W. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus / L.W. Doyle [et al.] // Cochrane database syst. rev. – 2009, Jan. 21. – № 1. – Cd. 004661.
20. Costantine, M.M. Antenatal exposure to magnesium sulfate and neuroprotection in preterm infants / M.M. Costantine, N. Drever // Obstet. gynecol. clin. North Am. – 2011. – Vol. 38 (2) – P. 351–366.
21. American college of obstetricians and gynecologists committee on obstetric practice; society for maternal-fetal medicine. Committee opinion № 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth neuroprotection. // Obstet. gynecol. – 2010. – Vol. 115 (3). – P. 669–671.
22. Conde-Aguedelo, A. Nifedipine in the management of preterm labor a systematic review and metaanalysis / A. Conde-Aguedelo,

- R. Romero, J.P. Kusanovic // Am. j. obstet. gynecol. – 2011. – 204. – P. 134–136.
23. López Bernal, A. Mechanisms of labour – biochemical aspects / A. López Bernal // BJOG. – 2003, Apr. – 110 Suppl. 20 – P. 39–45.
24. Egarter, C.H. Biochemistry of myometrial contractility / C.H. Egarter, P. Husslein // Baillieres. clin. obstet. gynaecol. – 1992. – Vol. 6 (4) – P.755–69.
25. Olson, D.M. Role of the prostaglandins in labour and prostaglandin receptor inhibitors in the prevention of preterm labour / D.M. Olson, C. Ammann // Front biosci. – 2007. – Jan 1–12. – P. 1329–1343.
26. Абрамченко, В.В. Нестероидные противовоспалительные средства в акушерстве и гинекологии (Ингибиторы синтеза простагландинов) / В.В. Абрамченко, А.П. Прошян – СПб.: ЭЛБИ, 2005. – 320 с.
27. King, J.F. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour (Review) / J.F. King, V. Flenady, S. Thornton // The Cochrane Library. – 2010, issue 2. – P. 121–125.
28. Smith, G.N. The Canadian Preterm Labour Nitroglycerin Trial Group. Randomised double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor / G.N. Smith [et al.] // Am. j. obstet. gynecol. – 2007. – 196. – P. 37–38.
-

A.V. Kurgansky, D.O. Ivanov, A.G. Savitsky

Tocolytic therapy in obstetrics: problems and solutions

***Abstract.** The use of tocolytics is central method in delaying birth; however, therapeutic options vary in effectiveness and adverse events profiles. The aim of this paper is to review available data about benefits and harms of drugs for preventing preterm labour. Tocolytic therapy includes few classes of medicine, namely: β adrenergic receptor agonists, NO donors, magnesium sulphate, prostaglandin-synthase inhibitors, oxytocin receptor antagonists, calcium-channel blockers. Their specific, their safety, their efficiency, and side effects profile for the mother and the fetus are presented.*

***Key words:** preterm labor, tocolytic therapy, tocolysis, mother, fetus.*

Контактный телефон: 8-921-596-88-00; e-mail: dr.kurganskiy@gmail.ru