

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АТОЗИБАНА ПРИ НАЧАВШИХСЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Л. Д. Белоцерковцева, С. Е. Иванников, С. А. Кравченко

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность применения антагониста окситоциновых рецепторов (атозибана) при начавшихся преждевременных родах. Проведено изучение всех случаев применения атозибана в Сургутском клиническом перинатальном центре за период 2014–2016 гг. Из 34 женщин, которым проводили токолиз атозибаном, удалось пролонгировать беременность более чем на 48 ч у 26 пациенток (76,5 %). Задержка родов более 48 ч чаще всего наблюдалась при начале токолиза в сроке гестации 28+0–30+6 недель.

Ключевые слова: преждевременные роды, атозибан, антагонист рецепторов окситоцина, токолиз, эффективность.

ВВЕДЕНИЕ

Преждевременные роды (ПР) – проблема, которая является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве. Несмотря на большое количество научных исследований, эффективность предотвращения ПР невелика.

Частота ПР в развитых странах составляет 5–7 %, неонатальная смертность при них достигает 28 % [1]. ПР являются комплексной медико-социальной проблемой, сопряженной с ухудшением качества жизни детей, родившихся недоношенными, а также материально-экономическими затратами на их выхаживание. Стоимость выхаживания недоношенных детей весьма высока, а даже самое качественное лечение и реабилитация не всегда избавляет недоношенных детей от перспективы инвалидизации: нарушений психомоторного развития, слепоты, церебральных нарушений, глухоты, хронических заболеваний легких [2, 3].

В Российской Федерации данную проблему начали решать с переходом на классификацию и учет ПР согласно критериям ВОЗ на основании приказа Минздравоохранения РФ от 27.12.11 № 1687н «О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи» и приказа Минздрава РФ от 16.01.13 № 7н «О внесении изменений в приложение № 1 и № 3 к приказу № 1687н». Таким образом, начиная с 2012 г. РФ перешла на критерии регистрации, учитывающие рождение детей в сроке беременности 22 недели, массой ребенка при рождении 500 г и более и

длиной 25 см и более. Перевод плодов массой тела 500 г и более из разряда поздних выкидышей в разряд новорожденных с экстремально низкой массой тела изменил не только российскую статистику, но и поставил ряд очень важных задач перед акушерами и неонатологами в плане определения тактики ведения ПР [4–7].

В настоящее время терапия угрожающих ПР является симптоматической и сводится к подавлению маточных сокращений. Однако несмотря на появление современных токолитиков, частота ПР не снижается. Токолитическая терапия способствует проведению профилактики респираторного дистресс-синдрома плода и транспортировке беременной в стационар третьей группы. Вместе с тем представляет интерес факт пролонгирования беременности, в ряде случаев до доношенного срока, после проведения острого токолиза. В связи с этим изучение вопросов эффективности острого токолиза в плане перспективы пролонгирования беременности является актуальным аспектом современного акушерства.

Существуют данные о меньшем числе побочных эффектов при применении антагонистов рецепторов окситоцина по сравнению с другими токолитиками. В России атозибан (антагонист рецепторов окситоцина) зарегистрирован в качестве токолитика с 2012 г., поэтому еще нет большого опыта по его применению [5, 8].

Цель работы – изучить эффективность применения антагониста окситоциновых рецепторов (атозибана) при начавшихся преждевременных родах.

ATOSIBAN APPLICATION TO ONGOING PREMATURE CHILDBIRTH CASES

L. D. Belotserkovtseva, S. Ye. Ivannikov, S. A. Kravchenko

The study objective is the safety and efficiency assessment of an oxytocin receptor antagonist (Atosiban) to treat premature childbirth in progress. All cases of administering Atosiban at Surgut Clinical Perinatal Center in 2014–2016 have been analyzed. Out of 34 female patients who have been under tocolysis with Atosiban the pregnancy has been extended by at least 48 h in 26 patients (76.5 %). Childbirth delay over 48 h has been more common when tocolysis begins at 28+0–30+6 weeks into pregnancy.

Keywords: premature childbirth, Atosiban, oxytocin receptor antagonist, tocolysis, efficiency.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В Сургутском клиническом перинатальном центре атозибан был применен у 34 женщин за период 2014–2016 гг. Показания к применению атозибана были следующие: угроза ПР в сроке 24–34 недель, регулярные сокращения матки продолжительностью не менее 30 с и частотой более 4 в течение 30 мин, раскрытие шейки матки от 1 до 3 см.

Противопоказаниями к введению атозибана являлись срок беременности менее 24 или более 33 полных недель, внутриутробная задержка развития плода, преждевременный разрыв оболочек при беременности сроком более 30 недель, маточное кровотечение, требующее немедленного родоразрешения, эклампсия и тяжелая преэклампсия, требующая немедленного родоразрешения, аномальная частота сердечных сокращений (ЧСС) у плода, внутриутробная смерть плода, предлежание плаценты, отслойка плаценты, подозрение на внутриматочную инфекцию, а

также другие состояния матери и плода, при которых сохранение беременности представляет опасность.

Согласно инструкции препарат применяли в 3 этапа: вначале в течение 1 мин в начальной дозе 6,5 мг; затем в течение 3 ч проводилась инфузия в дозе 300 мкг/мин (скорость введения 24 мл/ч, доза атозибана 18 мг/ч); после этого проводится продолжительная (до 45 ч) инфузия атозибана в дозе 100 мкг/мин (скорость введения 8 мл/ч, доза атозибана 6 мг/ч).

Статистические расчеты проводились с помощью программы MS Excel. Для оценки факторов, определяющих неэффективность токолиза, использовали относительный риск (ОР) и 95 %-й доверительный интервал (95 %-ДИ). Достаточным считали уровень статистической значимости < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 отражена демографическая характеристика пациенток исследуемой группы.

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов с преждевременными родами

Параметры	n (%)
Возраст (лет)	29 ± 4
Первобеременные	9 (26)
Первородящие	16 (47)
Повторнобеременные	25 (73)
Повторнородящие	18 (53)
ЭКО	4 (12)
Многоплодие	8 (23)
ПР в анамнезе	5 (15)
Самопроизвольные аборт в анамнезе	8 (23)
Инфекция почек при беременности	9 (26)
Инфекция половых путей при беременности	24 (71)
Истмико-цервикальная недостаточность	16 (47)
Начало токолиза в сроке 24 ⁺⁰ –27 ⁺⁶ нед	10 (29)
Начало токолиза в сроке 28 ⁺⁰ –30 ⁺⁶ нед	14 (42)
Начало токолиза в сроке 31 ⁺⁰ –33 ⁺⁶ нед	10 (29)

Примечание: данные представлены в виде n (%) или среднее значение ± стандартное отклонение.

По паритету родов пациентки отличались следующим образом: 9 (26 %) пациенток были первобеременные, 25 (73 %) – повторнобеременные. У 4 (12 %) пациенток беременность наступила в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Первородящих было 16 (47 %), повторнородящих – 18 (53 %). Многоплодие встречалось у 8 (23 %) пациенток. У 5 (15 %) женщин – преждевременные роды в анамнезе, самопроизвольные аборт у 8 (23 %). Инфекция половых путей у 24 (71 %), инфекция почек при беременности встречалась у 9 (26 %). У 16 пациенток (47 %) выставлен диагноз истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), которая была коррегирована акушерским пессарием у 14 (47 %) беременных и у 2 (6 %) швом.

У 71 % женщин проведение токолиза началось до 31 недели гестации. В 10 (29 %) случаях в сроке очень ранних преждевременных родов (24+0–27+6 недель) и в 14 (42 %) в сроке ранних преждевременных родов (28+0–30+6 недель). Сроки и методы родоразрешения представлены в табл. 2.

Из 34 женщин преждевременные роды произошли у 25: в сроке 24–27+6 недель – 5 случаев (15 %), в 28+0–33+6 недель – 17 (50 %), в 34+0–36+6 недель – 3 случая (9 %). Роды в сроке более 37 недель произошли в 9 (26 %) случаях. Максимальное количество времени, на которое удалось пролонгировать беременность с момента начала токолиза, составило 77 суток. Консервативные роды произошли у 23 (68 %) женщин, кесарево сечение (КС) – у 11 (32 %). Показаниями для КС являлись наличие рубца на матке – 27 % (3) случаев, многоплодная беременность с неправильным положением плода – 27 % (3) случаев. Кроме перечисленных показаний причиной для кесарева сечения являлось наличие тазового предлежания – 18 % (2) случаев, наличие экстрагенитальных заболеваний – 18 % (2) случаев: транзиторные ишемические атаки и ВИЧ-инфекция, а также дискоординированная родовая деятельность – 1 % (1) случаев. При проведении токолиза атозибаном не зарегистрировано ни одного побочного эффекта.

Сроки и методы родоразрешения

24 ⁺⁰ –27 ⁺⁶ недель	5 (15)
28 ⁺⁰ –30 ⁺⁶ недель	8 (24)
31 ⁺⁰ –33 ⁺⁶ недель	9 (26)
34 ⁺⁰ –36 ⁺⁶ недель	3 (9)
более 37 ⁺⁰ недель	9 (26)
Интервал начало токолиза – роды (дни)	5,5 (2–35)
Метод родоразрешения	
Консервативные роды	23 (68)
Кесарево сечение (КС)	11 (32)
Показания для КС	
Многплодная беременность с неправильным положением плода	3 (27)
Рубец на матке	3 (27)
Соматическая патология	2 (18)
Тазовое предлежание	2 (18)
Дискоординированная родовая деятельность	1 (9)

Примечание: данные представлены в виде n (%) или медианы (50 % межквартильный интервал).

В данном исследовании для сравнения эффективности атозибана при предотвращении ПР, всех пациенток разделили на 2 группы: 1-я группа состояла из 8 женщин (23,5 %), у которых роды наступили менее чем через 48 ч от начала применения атозибана, во 2-ю группу отнесли 26 пациенток (76,5 %), у которых с мо-

мента применения атозибана до родов прошло более 48 ч. Данное разделение на группы объясняется тем, что основная цель токолиза – продлить беременность для необходимости проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома плода (48 ч). Результаты исследования приведены в табл. 3.

Таблица 3

Сравнение по уровню эффективности атозибана

	Задержка родов < 48 ч, n = 8	Задержка родов > 48 ч, n = 26	ОР (95 % ДИ)
Срок начала токолиза			
24 ⁺⁰ –27 ⁺⁶ нед	1 (12,5 %)	9 (35 %)	0,36 (0,05–2,43)
28 ⁺⁰ –30 ⁺⁶ нед	2 (25 %)	12 (46 %)	0,54 (0,15–1,93)
31 ⁺⁰ –33 ⁺⁶ нед	5 (62,5 %)	5 (19 %)	3,25 (1,25–8,43)*
Демографические характеристики			
Первобеременные	2 (25 %)	7 (27 %)	0,93 (0,24–3,61)
Повторнобеременные	6 (75 %)	19 (73 %)	1,01 (0,65–1,63)
Первородящие	5 (62,5 %)	11 (42 %)	1,48 (0,73–2,97)
Повторнородящие	3 (37,5 %)	15 (58 %)	0,65 (0,25–1,69)
Многплодие	1 (12,5 %)	7 (27 %)	0,46 (0,07–3,23)
ПР в анамнезе	1 (12,5 %)	4 (16 %)	0,81 (0,11–6,77)
Самопроизвольные аборт в анамнезе	4 (50 %)	4 (16 %)	3,25 (1,04–10,13)*
Инфекция почек	1 (12,5 %)	8 (31 %)	0,40 (0,06–2,78)
Инфекция половых путей	4 (50 %)	20 (77 %)	0,65 (0,32–1,34)
Истмико-цервикальная недостаточность	4 (50 %)	12 (46 %)	1,08 (0,48–2,43)
Истмико-цервикальная недостаточность с отягощенным анамнезом	4 (100 %)	3 (25 %)	4,0 (1,56–10,65)*

Примечание: данные представлены как n (%) и относительный риск (95 % доверительный интервал), *различия статистически достоверны.

Пролонгировать беременность более 48 ч чаще удавалось при начале токолиза в сроке гестации 28⁺⁰–30⁺⁶ недель. А при начале токолиза после 31⁺⁰ недели гестации риск преждевременных родов возрастал в 3,5 раза (различия статистически значимы).

Данное сравнение показало, что токолиз атозибаном чаще эффективен у повторнородящих, их было больше во 2-й группе (58 %). В то время как среди

женщин, у которых роды наступили менее чем через 48 ч от начала токолиза, в 1,5 раза больше выявлялось первородящих (62 %).

Сравнение по таким факторам, как многоплодие, инфекции половых и мочевыводящих путей, имело примерно одинаковую частоту и не показало статистически значимых отличий. Однако стоит отметить, что такой фактор риска, как самопроизвольные аборт, в

анамнезе встречался в 1-й группе в 50 % (4) случаев, во 2-й группе – 15 % (4).

Такой значимый фактор риска, как истмико-цервикальная недостаточность, одинаково выявлялся в обеих группах (50 % и 46 %), но стоит заметить, что в группе женщин, у которых был низкий эффект от применения атозибана, в одном случае укорочение цервикального канала сочеталось с наличием ПР в анамнезе, у трех остальных с самопроизвольными абортami в анамнезе. Во 2-й группе отягощенный анамнез встречался 3 (11 %) случаях, а в 9 случаях (35 %) основной причиной коррекции цервикальной недостаточности являлось укорочение цервикального канала по результатам ультразвукового исследования. Таким образом, при цервикальной недостаточности у пациенток с отягощенным анамнезом риск неэффективного токолиза в 4,0 раза выше, чем у беременных без отягощенного анамнеза. Различия статистически значимые.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании изучалась эффективность применения атозибана – антагониста окситоциновых рецепторов для острого токолиза и сдерживания ПР.

Существуют подобные исследования других авторов. Например, результаты исследования М. А. Курце-

ра и соавторов показали, что из 19 пациенток, у которых применялся атозибан для лечения ПР, в 17 (89,5 %) случаев удалось пролонгировать беременность до 37 недель и более [8].

В работе И. Ф. Фаткуллина при начавшихся ПР у 97,5 % беременных удалось пролонгировать беременность минимум на 7 суток [5].

Результаты нашего исследования показали, что из 34 женщин, которым проводили токолиз атозибаном, удалось пролонгировать беременность более чем на 48 ч у 26 пациенток (76,5 %). Полученные данные можно объяснить тем, что среди обследуемых женщин чаще встречались осложнения беременности, такие как ИЦН, ПР в анамнезе, самопроизвольные аборты. При этом мы выяснили, что такой фактор риска как ИЦН не является значимым, если только ИЦН не сочетается с отягощенным акушерским анамнезом. Нежелательных реакций и побочных эффектов на мать, плод и новорожденного при приеме атозибана отмечено не было, поэтому данный препарат рекомендуется к применению в учреждениях 1-го и 2-го уровней.

Данное исследование продемонстрировало высокую эффективность атозибана для острого токолиза. Однако нужно учитывать и тот факт, что анамнез и различные осложнения беременности могут изменить ожидаемый эффект от атозибана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Преждевременные роды. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2013 : письмо Минздрава России от 17 декабря 2013 г. № 15-4/10/2-9480.
2. Радзинский В. Е., Галина Т. В., Кирбасова Н. П., Гондаренко А. С. Преждевременные роды: есть ли перспективы? // Акушерство и гинекология. 2015. № 2. С. 99–103.
3. Павлинова Е. Б., Оксеньчук Т. Н. Влияние терапии сурфактантом на отдаленные исходы у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом // Вестник СурГУ. Медицина. 2013. № 16 (2). С. 40–42.
4. Серова О. Ф., Чернигова И. В., Седая Л. В., Шутикова Н. В. Анализ перинатальных исходов при очень ранних преждевременных родах // Акушерство и гинекология. 2015. № 4. С. 32–36.
5. Фаткуллин И. Ф., Фаткуллин Ф. И., Мунавирова А. А. Опыт применения блокатора окситоциновых рецепторов при начавшихся преждевременных родах // Акушерство и гинекология. 2016. № 6. С. 73–77.
6. О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи : приказ Минздравсоцразвития РФ от 27.12.11 г. № 1687н.
7. О внесении изменений в приложение № 1 и № 3 к приказу № 1687н : приказ Минздрава РФ от 16.01.13 г. № 7н.
8. Курцер М. А., Кутакова Ю. Ю., Черепнина А. Л., Борец М. В., Курбатская О. Н. Опыт применения трактоцила (атозибан) при лечении беременных с угрозой преждевременных родов // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2014. № 3. С. 47–49.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет, главный врач «Сургутского клинического перинатального центра»; e-mail: info@surgut-kpc.ru.

Иванников Сергей Евгеньевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет.

Кравченко Снежана Андреевна – ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет.

ABOUT THE AUTHORS

Belotserkovtseva Larisa Dmitrievna – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department, Medical Institute, Surgut State University; the General chief of Surgut Regional Clinical Prenatal Center; e-mail: info@surgut-kpc.ru.

Ivannikov Sergey Yevgenievich – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University.

Kravchenko Snezhana Andreevna – Resident Physician, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Medical Institute Surgut State University.