

Эффективность atosiban в лечении угрозы преждевременных родов

О. Ф. Серова^{1,2}, Л. В. Седая^{1,2}, И. В. Чернигова¹, А. В. Бардачова¹, Н. В. Шутикова^{1,2}

¹ Московский областной перинатальный центр, г. Балашиха

² Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, г. Москва

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности и безопасности применения atosiban и гексопренилина при лечении угрозы преждевременных родов в сроке гестации 24–33 недели.

Дизайн: проспективное сравнительное контролируемое исследование.

Материалы и методы. В исследование были включены 76 беременных старше 18 лет: 38 женщин, у которых для токолиза применяли atosiban, и 38 беременных, получавших в качестве токолитика гексопренилин. Для оценки эффективности сравниваемых препаратов брали периоды «48 часов» и «7 суток». Безопасность лечения определяли по частоте побочных эффектов, возникавших при проведении токолиза.

Результаты. В сроках 24–27 недель гестации при применении atosiban частота достижения токолитического эффекта в течение 48 часов и 7 суток была в 1,6 раза выше, чем при использовании гексопренилина. В сроках 28–33 недели гестации 48-часовой токолитический эффект atosiban наблюдался в 1,8 раза чаще, а в течение 7 суток — в 2,1 раза чаще. Вместе с тем показано, что в сравнении с гексопренилином atosiban имеет лучший профиль безопасности.

Заключение. Atosiban является более действенным средством токолитической терапии, чем гексопренилин, и может эффективно подавлять сократительную деятельность матки у пациенток старше 18 лет при сроках беременности от 24 до 33 недель.

Ключевые слова: atosiban, гексопренилин, токолиз, преждевременные роды.

Efficacy of Atosiban in Managing Preterm-Labor Risk

O. F. Serova^{1,2}, L. V. Sedaya^{1,2}, I. V. Chernigova¹, A. V. Bardachova¹, N. V. Shutikova^{1,2}

¹ Moscow Regional Perinatal Center, Balashikha

² A. I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow

Study Objective: To compare the efficacy and safety of atosiban and hexoprenaline in managing preterm-labor risk during weeks 24–33 of gestation.

Study Design: This was a prospective, comparative, controlled study.

Materials and Methods: The study included 76 pregnant women older than 18. Thirty-eight of them were given atosiban to slow labor, and 38 women received hexoprenaline as a tocolytic drug. The efficacy of these therapies was assessed over 48-hour and 7-day periods. Treatment safety was assessed by studying the rates of side effects occurring during tocolytic treatment.

Study Results: With the administration of atosiban during weeks 24–27 of gestation, the rate that labor slowed within 48 hours and within 7 days was 1.6-fold higher compared to that seen with hexoprenaline. During weeks 28–33 of gestation, the efficacy of atosiban as a tocolytic agent was 1.8-fold higher over a 48-hour period and 2.1-fold higher over a 7-day period. The study also showed that atosiban had a better safety profile than hexoprenaline.

Conclusion: Atosiban is a more effective tocolytic agent than hexoprenaline. During weeks 24–33 of gestation, it can effectively suppress contractions in patients older than 18.

Keywords: atosiban, hexoprenaline, labor suppression, preterm labor.

В настоящее время не вызывают сомнений приоритетность и значимость для акушерства проблем, связанных с преждевременными родами [2]. Несмотря на многочисленные исследования, направленные на повышение эффективности лечения угрозы преждевременных родов, их частота в различных странах колеблется в пределах 5–15% [2, 6]. В России этот показатель составляет в среднем 7%, причем 1–2% преждевременных родов происходят в срок до 28 недель [3].

По данным литературы, на долю недоношенных детей приходится 60–70% случаев ранней неонатальной смерти

и 50% неврологических нарушений, а заболеваемость среди недоношенных детей в 3,4 раза выше, чем среди доношенных [4]. В течение двух лет после выписки из отделения патологии новорожденных 2–5% детей умирают от причин, связанных с недоношенностью. Мертворождение при преждевременных родах наблюдается в 8–13 раз чаще, чем при срочных родах [2, 8]. Все это диктует необходимость своевременной диагностики преждевременных родов и поиска оптимальных способов лечения [2].

По рекомендации ВОЗ, преждевременные роды подразделяют по срокам гестации на очень ранние (22–27 недель),

Бардачова Анна Викторовна — к. м. н., заведующая акушерским отделением патологии беременности ГБУЗ МО «МОПЦ». 143900, Московская обл., г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12. E-mail: torc02@mail.ru

Седая Людмила Владимировна — к. м. н., заместитель главного врача по лечебной части ГБУЗ МО «МОПЦ»; доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А. И. Бурназяна» ФМБА России. 143900, Московская обл., г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12. E-mail: gorda65@mail.ru

Серова Ольга Федоровна — д. м. н., профессор, главный врач ГБУЗ МО «МОПЦ»; заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А. И. Бурназяна» ФМБА России. 143900, Московская обл., г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12. E-mail: olga-serova@yandex.ru

Чернигова Ирина Владимировна — к. м. н., заведующая акушерским физиологическим отделением ГБУЗ МО «МОПЦ». 143900, Московская обл., г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12. E-mail: torc02@mail.ru

Шутикова Наталья Вячеславовна — к. м. н., заведующая организационно-методическим отделом ГБУЗ МО «МОПЦ»; доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А. И. Бурназяна» ФМБА России. 143900, Московская обл., г. Балашиха, шоссе Энтузиастов, д. 12. E-mail: shutikovavn@yandex.ru

ранние (28–33 недели) и собственно преждевременные роды (34–37 недель). Такое разделение обусловлено тем, что их этиология, особенности ведения и исходы на данных этапах беременности различны. Так, в сроке 22–27 недель основными причинами преждевременных родов являются инфекция и истмико-цервикальная недостаточность, а в сроке 28–33 недель — внутриутробная инфекция, экстрагенитальные заболевания матери, стресс [2, 3, 5].

В настоящее время для предупреждения преждевременных родов чаще всего используют препараты, подавляющие сократительную деятельность матки, — β_2 -адреномиметики. Они применяются в виде монотерапии или в комбинации с препаратами прогестерона. Однако из-за неспецифичности действия их прием нередко приводит к развитию побочных эффектов у беременной женщины: тахикардии, тремора, тошноты, головной боли, боли в груди, гипергликемии, гипокалиемии. Нежелательные эффекты у плода не описаны [2].

Особого внимания заслуживают исследования, посвященные использованию при лечении угрозы преждевременных родов нового препарата атозибан — селективного антагониста рецепторов окситоцина. Он обладает специфической тропностью к рецепторам миометрия и уменьшает частоту его сокращений без неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую, дыхательную и нервную системы [7].

Цель исследования: сравнительная оценка эффективности и безопасности атозибана и β -адреномиметика гексопреналина при лечении угрозы преждевременных родов в сроке гестации 24–33 недели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное сравнительное контролируемое исследование проводили в 2014 г. в ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр». Из зарегистрированных за исследуемый период 6422 родов 541 (8,4%) были преждевременными, в том числе в 62 случаях в сроке беременности менее 28 недель, что составило 11,5% от всех преждевременных родов и 0,9% от общего количества родов.

В исследовании приняли участие 76 пациенток, которых стратифицировали на две сопоставимые группы: *I группа* — 38 беременных женщин, у которых для токолиза использовали атозибан; *II группа* — 38 беременных, которые в качестве токолитика получали гексопреналин.

Исследуемые лекарственные препараты прошли клинические испытания и разрешены к применению у беременных для лечения угрозы преждевременных родов на территории Российской Федерации [1].

Критерии включения в исследование: срок гестации 24–33 недели, возраст старше 18 лет, добровольное согласие на проведение токолитической терапии. Ни одна женщина не была исключена из исследования.

Возраст участниц — от 22 до 45 лет. Медианы среднего возраста пациенток выделенных групп не имели статистически значимых различий: в *I группе* — 32,5 года, во *II группе* — 33,1 года ($p > 0,05$).

Массо-ростовые показатели пациенток двух групп также существенно не различались: медиана ИМТ в *I группе* составила 24,8 кг/м², во второй — 24,5 кг/м² ($p > 0,05$).

Табакокурение (фактор риска преждевременных родов) было отмечено у 17,9% женщин *I группы* и у 16,6% *II группы* ($p > 0,05$).

Экстрагенитальные заболевания отмечены у 41,6% участниц *I группы* и у 39,8% во *II группе* ($p > 0,05$). Среди них наи-

более часто встречались болезни мочевыделительной системы (45,2% и 43,2% соответственно), органов дыхания (32,7% и 33,0% соответственно) и системы кровообращения (10,8% и 12,0% соответственно).

В структуре гинекологических заболеваний у пациенток обеих групп первое место занимали хронические воспалительные заболевания органов малого таза (56,0% и 59,5% соответственно, $p > 0,05$). Инфекция половых путей сопровождала беременность у 72,3% участниц *I группы* и 68,1% *II группы* ($p > 0,05$). Основные возбудители: *Candida albicans* (51,0% и 52,4% соответственно), *Ureaplasma urealyticum* (43,3% и 44,6% соответственно), *Gardnerella vaginalis* (40,0% и 38,9% соответственно), *Chlamydia trachomatis* (30,0% и 32,6% соответственно). Следует отметить, что у большинства пациенток обеих групп в анамнезе были репродуктивные потери (52,2% и 49,9% соответственно, $p > 0,05$), что следует рассматривать как значимый фактор угрозы преждевременных родов [2, 5].

Диагноз угрозы преждевременных родов ставили на основании наличия регулярных сокращений матки продолжительностью не менее 20–30 секунд и частотой не менее четырех раз в течение 30 минут, а также структурных изменений шейки матки (длина шейки матки менее 25 мм по данным УЗИ) [3].

Решение о проведении токолитической терапии принимал консилиум врачей акушеров-гинекологов и неонатологов с учетом согласия самой пациентки.

Эффективность токолитической терапии оценивали по динамике маточных сокращений и состоянию шейки матки.

Токолиз атозибаном в соответствии с инструкцией проводили в три последовательных этапа [3, 5]:

- первый этап — в/в болюсно один флакон 0,9 мл препарата без разведения в течение 1 минуты (начальная доза — 6,75 мг);
- второй этап — инфузионно на инфузомате в дозе 300 мкг/мин (скорость введения — 24 мл/ч) в течение 3 часов;
- третий этап — продолжительная инфузия в дозе 100 мкг/мин (скорость введения — 8 мл/ч) в течение 45 часов.

Максимальная курсовая доза атозибана не превышала 330 мг.

Токолиз гексопреналином в соответствии с инструкцией выполняли в следующем режиме:

- в/в болюсно 10 мкг препарата, разведенных в 10 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия, в течение 5–10 минут;
- дальнейшая инфузия 0,3 мкг/мин до 48 часов.

Общая суточная доза гексопреналина составила 430 мкг.

Пролонгирование беременности на 48 часов дает возможность провести профилактику дистресс-синдрома плода глюкокортикоидами, поэтому для сравнительной оценки эффективности препаратов были взяты периоды «48 часов» как минимальный показатель эффективности токолитической терапии и «7 суток» [6, 9].

Безопасность препаратов определяли по частоте побочных эффектов, возникавших при проведении токолиза.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с применением стандартных пакетов программ статистического анализа SPSS 17.0. Применяли методы описательной и аналитической статистики: вычисляли средние и относительные значения числовых показа-

телей, стандартную ошибку, критерий Стьюдента, критерий Колмогорова — Смирнова, отношение шансов. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные, полученные при сравнительной оценке эффективности токолитической терапии атозибаном и гексопреналином, представлены в *таблице 1*.

Полученные результаты свидетельствуют, что по токолитическому эффекту атозибан превосходит гексопреналин (отношение шансов — 16,1; 95%-й ДИ = 15,7–16,5). Согласно данным литературы, атозибан может оказывать противотревожное действие. Он ингибирует синтез иммуносупрессорных цитотоксинов, что опосредованно способствует уменьшению маточных сокращений [5].

Нами проведен анализ токолитического эффекта атозибана и гексопреналина в зависимости от срока гестации: в 24–27 недель и 28–33 недели. Для этого пациентки обеих групп были стратифицированы на подгруппы Ia, IIa и Ib, IIb соответственно.

Как видно из данных, представленных в *таблице 2*, в сроках 24–27 недель гестации частота достижения токолитического эффекта в течение 48 часов и через 7 суток в группе женщин, леченных атозибаном, в 1,8 раза превышала таковую в группе леченных гексопреналином.

В сроках гестации 28–33 недели 48-часовой токолитический эффект при использовании атозибана наблюдали в 1,6 раза чаще, чем при применении гексопреналина, эффект в течение 7 суток — в 1,9 раза чаще.

В целом эффективность терапии в сроке 28–33 недели гестации была выше, чем в 24–27 недель (эффективность «48 часов»: 100,0% и 86,7% соответственно при токолизе атозибаном и 61,9% и 47,1% соответственно при токолизе

гексопреналином; эффективность «7 суток»: те же значения при применении атозибана и 52,4% и 47,1% соответственно при использовании гексопреналина), что, возможно, обусловлено разными причинами преждевременных родов в этих сроках.

Согласно полученным данным, атозибан имеет лучший профиль безопасности, чем гексопреналин (*рис. 1*). Минимальные нежелательные эффекты атозибана позволяют применять его у пациенток с различными экстрагенитальными заболеваниями.

Следует отметить, что токолиз атозибаном позволил снизить продолжительность ИВЛ у недоношенных новорожденных, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Во II группе продолжительность ИВЛ у новорожденных составила 41,7% от общей длительно-

Рис. 1. Основные нежелательные явления при применении атозибана и гексопреналина, %.

* $P < 0,05$

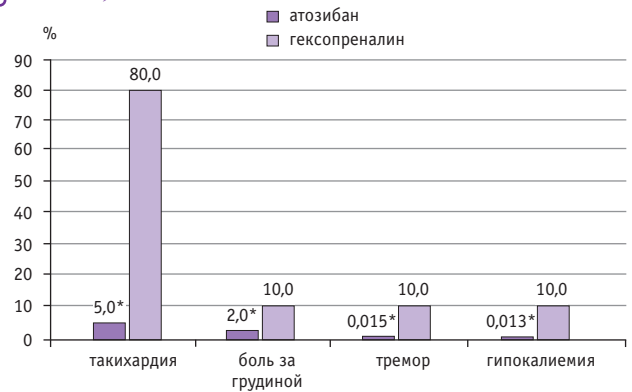


Таблица 1

Эффективность токолитической терапии атозибаном и гексопреналином

Группы сравнения	Эффективность «48 часов»		Эффективность «7 суток»	
	абс.	%	абс.	%
I — леченные атозибаном (n = 38)	36	94,7*	36	94,7*
II — леченные гексопреналином (n = 38)	22	57,9	20	52,6

* Различия со II группой статистически значимы ($p < 0,05$).

Таблица 2

Эффективность токолитической терапии атозибаном и гексопреналином в зависимости от срока гестации

Подгруппы	Эффективность «48 часов»		Эффективность «7 суток»	
	абс.	%	абс.	%
Ia (n = 15)	13	86,7*	13	86,7*
IIa (n = 17)	8	47,1	8	47,1
Ib (n = 23)	23	100,0**	23	100,0**
IIb (n = 21)	13	61,9	11	52,4

* Различия между подгруппами Ia и IIa статистически значимы ($p < 0,05$).

** Различия между подгруппами Ib и IIb статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. Подгруппа Ia — леченные атозибаном в сроке беременности 24–27 недель; IIa — леченные гексопреналином в сроке 24–27 недель; Ib — леченные атозибаном в сроке 28–33 недели; IIb — леченные гексопреналином в сроке 28–33 недели.

сти лечения, а в I группе — 33,6%, что способствовало улучшению перинатальных исходов. Данные представлены на рисунке 2.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что применение препарата атозибан в качестве токолитика позволяет максимально пролонгировать беременность, снизить частоту нежелательных эффектов, сократить сроки лечения недоношенных новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Атозибан — более эффективное средство токолитической терапии, чем гексопреналин.

Его применение фактически не сопровождается нежелательными эффектами со стороны матери, такими как тахикардия, тремор, тошнота, головная боль, боль в груди, гипергликемия, гипокалиемия, что расширяет возможности использования атозибана у беременных с экстрагенитальными заболеваниями.

Применение зарегистрированного в России современного токолитического препарата атозибан у пациенток с угрозой преждевременных родов позволяет завершить профилакти-

Рис. 2. Длительность искусственной вентиляции легких и общая длительность лечения недоношенных новорожденных в отделении реанимации и интенсивной терапии, дни.

* $P < 0,05$



ку респираторного дистресс-синдрома плода и способствует улучшению перинатальных исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств / Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. М.: Медицина, 2013. 3576 с.
2. Серова О. Ф., Чернигова И. В., Данилова Е. В., Еременко Е. Е. и др. Новые подходы к ведению очень ранних преждевременных родов // *Мать и дитя в Кузбасе*. 2014. № 3 (58). С. 22–26.
3. Сидельникова В. М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов // *Акушерство и гинекология*. 2008. № 3. С. 43–47.
4. Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 447 с.
5. Чотчаева А. И. Профилактика осложнений беременности во втором триместре: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 24 с.
6. Шалина Р. И., Плеханова Е. Р. Комплексная терапия беременных с угрозой преждевременных родов // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007. Т. 6. № 1. С. 33–40.
7. Khamoshina M. B., Sagaydachnaya S. V., Novickaya E. V., Chotchaeva A. I. The experience of use of unloading obstetric pessary for correction of isthmico-cervical deficiency in women from the group of the high risk of the miscarriages (abstr. 129) // *Reproductive BioMedicine Online (Abstr. of the 5th Congress of the World Association of Reproductive Medicine)*. Oct. 2010. Vol. 20. Suppl. 3. S. 55. URL: www.rbmonline.com (дата обращения — 07.05.2015).
8. Nissel H., Wolff K. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta adrenergic agonist in treatment of preterm labour // *BJOG*. 2003. Vol. 110. N 1. P. 89.
9. Papatsonis D., Flenady V., Cole S., Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. N 4: D004452 DOI: 10.1002/14651858.CD004452.pub.2 ■

Библиографическая ссылка:

Серова О. Ф., Седая Л. В., Чернигова И. В., Бардачова А. В. и др. Эффективность атозибана в лечении угрозы преждевременных родов // *Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология*. 2015. № 1 (102). С. 43–47.