



# Опыт применения атозибана при угрозе преждевременных родов

М.А. Курцер, Ю.Ю. Кутакова, А.Л. Черепнина, М.В. Борец,  
О.Н. Курбатская

Автор для переписки: Марк Аркадьевич Курцер, m.kurtser@mcclinics.ru

*Проведена оценка эффективности атозибана – токолитика, разработанного специально для применения при самопроизвольной сократительной деятельности матки, у 19 пациенток с угрозой преждевременных родов. Отмечена высокая эффективность препарата (89,5%). Побочных эффектов ни в одном случае отмечено не было.*

**Ключевые слова:** преждевременные роды, атозибан, перинатальная смертность

## Введение

В настоящее время частота преждевременных родов в мире не снижается и составляет 5–10% от всех родов [1, 2]. На долю недоношенных детей приходится 60–70% случаев ранней неонатальной смертности, 50% неврологических заболеваний, в том числе детским церебральным параличом, у недоношенных детей высока распространенность нарушений зрения, слуха, тяжелых хронических заболеваний легких [3, 4]. Если на сроке 28–30 недель беременности можно ускорить созревание легких у плода путем применения кортикостероидов, а пролонгирование беременности на сроке 34–37 недель не оказывает существенного влияния на показатели перинатальной смертности, то наименее благоприятные показатели перинатальной заболеваемости и смертности имеют дети, рожденные на сроке до 28 недель беременности. По данным литературы, при родах на сроке 24 недели гестации в 80% случаев следует летальный исход (при родах на сроке более 30 недель эта цифра сокращается до 10%). 65% детей, родившихся на

22–26-й неделе, умирают в родовом отделении или отделении интенсивной терапии новорожденных. Все недоношенные дети, которые доживают до 30 месяцев, имеют какие-либо формы инвалидности, причем в 50% случаев – тяжелые [5]. Так, частота преждевременных родов в Москве в 2012 г. составила 5,8% от общего количества родов. Из них на сроке от 22 до 27 недель произошло 699 родов (0,54% от общего количества). На сроке гестации 22–27 недель родилось 754 новорожденных: 362 (48,1%) мертворожденных и 392 (51,9%) живорожденных. Из всех живорожденных только 239 (31,7%) пережили 168 часов, 153 (20,2% от всех родившихся) умерли в первые семь суток.

Около 70–80% преждевременных родов происходит спонтанно или самопроизвольно, при этом частота преждевременного разрыва плодных оболочек, по данным разных авторов, составляет от 5 до 40%. Остальные причины связаны с осложнениями, возникшими во время беременности со стороны матери или плода (индуцированные

роды): многоплодная беременность (10–30%), тяжелые формы гестоза (12%), кровотечение во время беременности из-за отслойки нормально расположенной плаценты или предлежания плаценты (6–9%), задержка роста плода (2–4%) [1, 5]. Согласно приказу Министерства здравоохранения от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)“» при угрозе преждевременных родов рекомендуется применение нифедипина, индометацина (до 32-й недели беременности), бета-агонистов (при непереносимости нифедипина), атозибана.

Нифедипин в нашей стране в качестве токолитической терапии не лицензирован. В проведенных ранее исследованиях, посвященных токолитикам, доказано, что ингибиторы циклооксигеназы являются эффективными препаратами для пролонгирования беременности. Однако их применение вызывает ряд побочных эффектов не только со стороны матери, но и плода: снижение функции почек, преждевременное закрытие боталлова протока, повышенный риск внутрижелудочкового кровоизлияния и некротического энтероколита. Зарубежные исследователи рекомендуют назначать бета-миметики на короткий промежуток времени только для того, чтобы достичь эффекта от кортикостероидных препаратов или для транспортировки



ребенка *in utero* в акушерский стационар, имеющий отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Атозибан представляет собой синтетический конкурентный ингибитор вазопрессина и окситоцина. Связываясь с рецепторами окситоцина, атозибан снижает частоту маточных сокращений и тонус миометрия, что приводит к угнетению сократимости матки. Атозибан также связывается с рецепторами вазопрессина, таким образом угнетая эффект последнего.

Атозибан – единственный токолитик, разработанный специально для применения при самопроизвольной сократительной деятельности матки. Во многих европейских странах атозибан является препаратом выбора для терапии угрозы преждевременных родов.

В России атозибан – препарат Трактоцил был зарегистрирован в 2012 г., и в январе 2013 г. на базе стационаров группы компаний «Мать и Дитя» была проведена оценка его эффективности у пациенток с угрозой преждевременных родов.

### Материал и методы

Всего в акушерских стационарах группы компаний «Мать и Дитя» (Перинатальный медицинский центр и клинический госпиталь «Лапино») препарат атозибан был применен у 19 пациенток.

Показаниями к назначению атозибана явилась угроза преждевременных родов на сроке беременности 25–34 недели: шесть пациенток (31,6%) на сроке 25–27 недель, пять пациенток (26,3%) – 28–31 неделя, восемь пациенток (42,1%) – 32–34 недели. В группу наблюдения не включались пациентки с гестозом, предлежанием плаценты, отслойкой нормально расположенной плаценты, преждевременным излитием околоплодных вод, задержкой внутриутробного роста плода, хронической гипоксией плода.

Возраст обследованных варьировал от 24 до 39 лет и в среднем составил  $32 \pm 4,5$  года. Сопутствующих хронических соматических заболеваний выявлено не было. Из

гинекологических заболеваний неспецифический кольпит диагностирован у четырех (21,0%), а эрозия шейки матки – у трех (15,9%) беременных.

У 12 (63,2%) пациенток беременность была первая, у семи (36,8%) – повторная (из них вторая беременность у четырех (21%) женщин, третья – у трех (15,7%)). Из группы повторнородящих у четырех (21%) женщин имелся рубец на матке после операции кесарева сечения. Беременность у двух (10,5%) пациенток наступила в результате экстракорпорального оплодотворения. У двух (10,5%) женщин беременность была многоплодная (двойня). Никто из пациенток не имел преждевременных родов в анамнезе.

Оценка эффективности препарата атозибан проводилась на основании клинической картины (жалобы, данные наружного осмотра), а также результатов ультразвукового и кардиотокографического исследования.

Все беременные предъявляли жалобы на тянущие боли внизу живота различной степени интенсивности, из них 15 пациенток (78,9%) указывали на регулярные маточные сокращения по 15 секунд четыре – шесть раз в течение часа.

При двуручном исследовании у шести (31,6%) пациенток диагностировано укорочение шейки матки до 0,5 см, цервикальный канал проходим свободно для двух пальцев, у одной из пациенток отмечались скудные кровяные выделения.

По данным токографического исследования у десяти (52,6%) пациенток отмечался повышенный тонус матки.

При поступлении 17 пациенткам проводилось ультразвуковое исследование с цервикометрией трансвагинальным доступом. У шести (31,6%) обследованных длина шейки матки составила от 28 до 35 мм, у девяти (47,4%) длина сомкнутой части была менее 28 мм, а внутренний зев был воронкообразным или расширен от 3 мм и более. У двух (10,5%) беременных плодный пузырь пролабировав в просвет цервикального канала.

Препарат атозибан всем пациенткам вводился внутривенно в три последовательных этапа по следующей схеме:

- 1) болюсное введение в начальной дозе 6,75 мг;
- 2) сразу после болюсного введения инфузия концентрата в высокой дозе 300 мкг/мин в течение трех часов;
- 3) длительная (до 45 часов) инфузия концентрата в низкой дозе 100 мкг/мин.

Общая доза атозибана на курс терапии не превышала 330 мг. В основном внутривенное введение атозибана проводилось в условиях родильного отделения с последующим продолжением курса в отделении патологии беременности. Четырем (21,0%) беременным курс препарата атозибан был проведен в условиях отделения патологии беременности.

### Результаты исследования

В течение двух – шести часов введения атозибана 17 (89,5%) у беременных отмечали снижение интенсивности и частоты маточных сокращений. К концу курса лечения атозибаном (через 48 часов) у этих пациенток отсутствовали жалобы на тянущие боли внизу живота. В начале терапии и после 48 часов при объективном наружном обследовании и по данным кардиотокографии матка была в нормальном тонусе. С целью профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных всем пациенткам дважды вводился дексаметазон 12 мг внутримышечно с интервалом в 12 часов. Динамическая оценка шейки матки проводилась при ультразвуковой цервикометрии каждые две недели: у 17 ответивших на лечение беременных отрицательной динамики не выявлено.

Из обследованных 19 женщин своевременные роды произошли у 17 (89,5%), из них у 12 (73,7%) были самопроизвольные роды без осложнений в интранатальном и послеродовом периодах. Кесарево сечение выполнено пяти (26,3%) пациенткам. У четырех женщин показанием к проведению оперативного

Урология



родоразрешения явилось наличие рубца на матке после кесарева сечения: трое были прооперированы в плановом порядке на сроке 39 недель беременности, у четвертой операция кесарева сечения была произведена в экстренном порядке в связи с преждевременным излитием околоплодных вод на сроке беременности 38–39 недель. Еще одной роженице абдоминальное родоразрешение было выполнено в связи с начавшейся острой гипоксией плода, причиной которой явилось тугое обвитие пуповиной вокруг шеи.

Масса детей при рождении колебалась от 2900 до 4350 г с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов. Новорожденные наблюдались в детском отделении, были выписаны домой на третьи – пятые сутки. В послеродовом периоде у пациентов не было отмечено никаких осложнений.

У двух (10,5%) беременных терапия препаратом atosiban была неэффективной. Одна пациентка поступила на сроке 25–26 недель с жалобами на регулярные сокращения матки четыре-пять раз в течение часа. При влагалищном исследова-

нии диагностировано пролабирование плодного пузыря. Пациентке проводилось два курса atosibana: на сроке 25–26 недель и на сроке 26–27 недель. Через десять дней после поступления, учитывая начало регулярной родовой деятельности, повышение температуры тела до 38°C, появление гнойных выделений, а также лейкоцитарный сдвиг влево в клиническом анализе крови, пациентка была родоразрешена путем операции кесарева сечения в экстренном порядке. Масса плода при рождении составила 890 г, ребенок наблюдался в отделении детской реанимации, ему проводилась искусственная вентиляция легких в течение 20 суток, после чего он был переведен на второй этап выхаживания. В результате применения препарата atosiban у данной пациентки удалось пролонгировать беременность на две недели. При поступлении предполагаемая масса плода была 670 г, при родоразрешении – 890 г.

Другая пациентка, повторнородящая, поступила на сроке гестации 33 недели с жалобами на схваткообразные боли внизу живота через 8–10 минут по 15–20 секунд. При

влагалищном исследовании шейка матки сглажена, открытие 2–3 см, плодный пузырь цел. Atosiban вводился в течение 16 часов. Несмотря на проведенную терапию, развилась регулярная родовая деятельность, через пять часов произошли самопроизвольные роды плодом массой 2250 г. Ребенок наблюдался в отделении детской реанимации, ему проводилась искусственная вентиляция легких в течение 12 часов.

Побочных эффектов на фоне терапии atosibanом ни у одной пациентки выявлено не было.

### Выводы

Преждевременные роды являются важной медицинской, социальной и экономической проблемой, в связи с чем актуальным вопросом является оптимизация терапии, направленной на пролонгирование беременности. У 89,5% наблюдаемых пациенток atosiban оказался высокоэффективным лекарственным средством для лечения угрожающих преждевременных родов. Ни у одной из 19 пациенток не было выявлено побочных эффектов. 🌐

### Литература

1. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Тактика лечения угрожающих преждевременных родов // Репродуктивная эндокринология. 2012. № 5. С. 22–24.
2. Hamilton B.E., Martin J.A., Ventura S.J. et al. Births: preliminary data for 2012 // Natl. Vital. Stat. Rep. 2013. Vol. 62. № 3. P. 1–20.
3. Carmody J.B., Charlton J.R. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease // Pediatrics. 2013. Vol. 131. № 6. P. 1168–1179.
4. Mwaniki M.K., Atieno M., Lawn J.E. et al. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review // Lancet. 2012. Vol. 379. № 9814. P. 445–452.
5. Fanaroff A.A., Stoll B.J., Wright L.L. et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 196. № 2. P. 147.
6. Born too soon: the global action report on preterm birth / World Health Organization, 2012 // www.who.int/maternal\_child\_adolescent/documents/born\_too\_soon/en/.

### Experience of using atosiban under threatened preterm labor

M.A. Kurtser, Yu.Yu. Kutakova, A.L. Cherepnina, M.V. Borets, O.N. Kurbatskaya

*Clinical hospital 'Lapino'*

Contact person: Mark Arkadyevich Kurtser, m.kurtser@mclinics.ru

*Efficacy of using atosiban as a tocolytic drug specifically designed for administration upon spontaneous uterine activity was assessed in 19 women with threatened preterm labor. The drug was shown to be highly effective (89,5%). No side effects were detected in any patient.*

**Key words:** preterm labor, atosiban, perinatal mortality