

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 618.3.618.119

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТОКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ

Н.Б.Шахвердян, Г.А.Бегларян, В.Г.Фролов

*/Университетский Центр планирования семьи и сексуального здоровья/
375025 Ереван, ул. Абовяна, 54*

Ключевые слова: преждевременные роды, невынашивание беременности, токолиз, β -миметики, партусистен

На современном этапе развития медицины преждевременные роды продолжают оставаться одной из основных проблем акушерства [39]. По данным Е.А.Чернухи [11], частота невынашивания беременности (преждевременных родов) составляет 5–12% и не имеет тенденции к снижению.

За последние 30 лет во Франции преждевременные роды составляют 5,9%, несмотря на разработанные новые методы профилактики и лечения угрозы прерывания беременности [35].

Приведенные данные подчеркивают актуальность поиска эффективных и безопасных токолитических препаратов, уточнения методик, концентраций и сочетаний используемых средств при угрозе прерывания беременности [14,34].

Некоторые авторы, рассматривая вопрос целесообразности внутривенной токолитической терапии при угрозе прерывания беременности [37], считают, что назначаемая инфузионная терапия является симптоматическим лечением, не затрагивающим этиопатогенетические звенья патологического процесса. Целесообразным, с точки зрения исследователя, считается использование аппликаций β -миметиков на участки, являющиеся пейсмейкерами [38].

Schneider Н. и соавт. [36] основными причинами преждевременных родов считают: разрыв плодного пузыря (32,4%), гипертония как фактор, обуславливающий прерывание беременности (15,6%), многоплодная беременность (14,4%), пороки развития плода (9,8%) и кровотечения из половых путей в третьем триместре беременности (6,4%). Исходя из того, что основными патогенетическими факторами при этом авторы считают инфекцию, патологическую плацентацию, патологию плода и матки, при лечении угрозы прерывания беременности они предлагают ис-

пользовать медикаментозный комплекс, состоящий из токолитиков, стероидов и антибиотиков.

Установлено, что активация α -адренорецепторов и блокада β -адренорецепторов приводят к усилению, а блокада α -адренорецепторов или стимуляция β -адренорецепторов — к торможению сократительной функции матки. Поэтому при угрозе преждевременных родов целесообразно применение различных лекарственных средств нейротропного и миотропного действия. В результате многочисленных исследований в качестве токолитиков был предложен целый ряд препаратов, оказавшихся неэффективными [6].

В последние годы в акушерской практике широкое применение при угрозе преждевременных родов получили β -адреностимуляторы [19]. В настоящее время β_2 -миметические препараты считаются наиболее эффективным средством для лечения и профилактики угрозы прерывания беременности. Механизм действия последних обусловлен стимуляцией β_2 -адренорецепторов, что ведет к повышению синтеза циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) из АТФ путем активации фермента аденилатциклазы. Повышение уровня цАМФ индуцирует обратный ток ионов кальция в депо, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры матки [3].

Наиболее широкое клиническое применение нашли такие β_2 -миметики, как партусистен, бриканил, сальбутамол, гинипрал, эффективность которых достигает 86%. Противопоказаниями к их применению являются: порок сердца, нарушение сердечного ритма, тиреотоксикоз, глаукома [3].

Ivanov S., используя для сохранения беременности внутривенное введение партусистена, сообщает о следующих результатах: при исходной частоте маточных сокращений 3 и более за 10 мин в первые 120 мин от начала терапии в 50% наблюдений схватки не регистрировались, а в дальнейшем эффективность достигала 82,61%. Причем, одним из основных критериев эффективности терапии автор считает своевременность ее начала [27].

В то же время, несмотря на то, что β -миметики используются в акушерской практике на протяжении последних 20 лет, многие вопросы, касающиеся методики их применения, влияния на организм матери и плода, остаются дискуссионными [28].

Так, в США наибольшую популярность приобрел препарат из группы β -миметиков — тербуталин. Однако по настоящее время нет однозначного мнения о целесообразности его применения при проведении токолитической терапии. Ряд авторов считают его использование безопасным и эффективным и рекомендуют повсеместное и широкое его использование [28]. Elliott J.P. и соавт. также считают тербуталин безопасным и эффективным средством для проведения токолиза у возрастных первородящих и при наличии многоплодной беременности [16].

В то же время противоположной точки зрения в плане эффективности тербуталина как токолитика придерживаются Guinn D.A. и соавт.

[22]. Известно, что β -миметики могут вызывать такие побочные эффекты как тахикардия, тремор рук, мышечная слабость, снижение артериального давления, тошнота, рвота. Данные осложнения обусловлены тем, что β -адреномиметики неспецифичны только для β -рецепторов матки, а действуют одновременно на β -рецепторы других органов. Отмечено, что побочные явления уменьшаются под влиянием изоптина (верапамил) — 30 мг внутривенно [5].

В условиях эксперимента партусистен может оказывать эмбриотоксическое действие. Leduc D. и соавт. сообщают о развитии легочного отека при проведении токолитической терапии с использованием фенотерола [29]. Fontaine P. и соавт. описывают случай заболевания беременной женщины гепатитом, развившимся после введения высокой дозы фенотерола в третьем триместре беременности [20]. Имеются сообщения о развитии токсического эпидермального некролиза у женщины, которой проводилась сохраняющая терапия с использованием ритодрина, индометацина и бетаметазона [13].

Von Mandach U. и соавт., изучая особенности фармакокинетики фенотерола у беременных женщин, не обнаружили значительной разницы концентраций в течение 24 ч токолиза препарата у пациенток и волонтеров мужского пола. Определяющими факторами при этом авторы считают вес и гестационный срок [41].

Исключительный интерес в связи с широким применением β -адреномиметиков приобретают исследования, посвященные изучению состояния сердечно-сосудистой системы у беременных [1]. Так, если при токолизе партусистеном отмечены нарушения сердечного ритма плода и беременной, то, по данным А.Н. Стрижакова и соавт., с этих позиций предпочтительно использование гинипрала. Причем, уменьшение частоты сердечных сокращений плода и повышение вариабельности базального ритма, по мнению авторов, в данном случае является вторичным по отношению к снижению периферической сосудистой резистентности. Гинипрал — препарат, который избирательно действует на β -адренорецепторы миометрия и лишь в незначительной степени оказывает влияние на β -рецепторы миокарда беременной [9].

β -адреномиметики имеют определенное влияние на углеводный обмен. Благодаря своим гликолитическим свойствам они быстро оказывают выраженное влияние на содержание сахара в крови, усиливая склонность к кетоацидозу и резистентность к инсулину. Повышение уровня сахара в крови является постоянной реакцией у беременных, которым внутривенно вводятся β -адреномиметики, поэтому рекомендуется до начала терапии и в динамике определять уровень сахара в крови или плазме [4].

Gunter H.H. и соавт. [1] при проведении токолитической терапии путем перорального введения фенотерола выявили раннее повышение уровня ин-

сулина, незначительное повышение концентрации С-пептидов с сопутствующим снижением показателя С-пептиды/инсулин [23].

Учитывая, что калий, будучи основным катионом внутриклеточного пространства, играет важную роль в деятельности сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, почек, поляризации клеточной мембраны, в последние годы большое значение придавалось изучению водно-электролитного равновесия при использовании β -адреномиметиков [1].

Adam K. и соавт. [12] при инфузии β -миметиков, в частности тербуталина, который ведет к снижению калия ионизированного и общего калия в плазме, рекомендуют при применении β -адреномиметиков вести постоянное наблюдение за водно-электролитным состоянием.

В то же время Hildebrandt R. и соавт. [25], определяя уровень калия в крови в зависимости от длительности токолиза и доз фенотерола, пришли к иному выводу. Изучая уровень калия в крови, который в среднем составил $2,88 \text{ mmol/L}$ до начала терапии, авторы не выявили патологических изменений как через 2 ч токолиза при концентрации фенотерола от 320 до 1164 ng/L , так и через 24 ч при концентрации препарата от 200 до 2504 ng/L . Исследователи допускают, что снижение уровня калия могло продолжаться в течение первых 24 ч, однако считая при этом, что, возможно, развивающаяся гипокалиемия при лечении преждевременных родов не является причиной сопутствующих осложнений. Определяющим фактором при этом является не доза введенного токолитика, а исходный уровень калия [25]. Абрамченко В.В. [1] считает нецелесообразным при введении β -адреномиметиков одновременное назначение калия. Е.А.Чернуха [11] считает указанные метаболические изменения не обязательными, но возможными.

Изучение влияния непрерывного внутривенного токолиза с использованием β_2 -миметиков на эритропоэз показало, что в течение 48 ч от начала терапии у женщин наблюдалось снижение гематокрита на 14%, повышение уровня эритропоэтина — на 88.7%. Повышение эритропоэза отражено в увеличении количества ретикулоцитов. Следует отметить, что была выявлена существенная корреляция между введенной дозой препарата и возрастанием уровня эритропоэтина [26].

Gleiter С.Н. и соавт. [21], изучая влияние внутривенного введения фенотерола на концентрацию эритропоэтина, установили, что при скорости введения препарата 2 мкг/мин концентрация эритропоэтина удвоилась через 24 ч. Указанная тенденция наблюдалась на протяжении всего периода наблюдения (48 ч). Авторы отмечают значительное снижение уровня калия уже в первые часы терапии, в то время как возрастания концентраций плацентарного лактогена выявлено не было.

Данные литературы о влиянии β_2 -адреномиметиков на общую гемодинамику беременных и маточно-плацентарный кровоток также неоднозначны. Некоторые авторы считают, что β_2 -адреномиметики улучшают маточно-плацентарное кровообращение как за счет расслабления миометрия, так и благодаря расширению артериол и увеличению кровотока. Однако в

литературе имеются сообщения о том, что такие β_2 -миметики, как партусистен и бриканил, могут вызывать тяжелые фетальные осложнения — тахикардию, нарушение сердечного ритма, развитие сердечной недостаточности вследствие их непосредственного воздействия на адренорецепторы сердца плода [9].

Имеются также данные, свидетельствующие, что β_2 -миметики улучшают маточно-плацентарное кровообращение, ускоряют кровоток в межворсинчатом пространстве и нормализуют состояние плода. При этом отмечено возрастание в крови уровня плацентарных гормонов [5,8].

А.Н.Стрижаков и соавт. [9] считают, что полученные ими данные убедительно свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного влияния β_2 -миметиков, а именно гинипрала, на состояние маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения. Было выявлено достоверное снижение периферической резистентности в плодовой части плаценты. Однако механизм изменения кровотока в артерии пуповины при введении β -миметиков остался недостаточно ясным [9].

А.А.Агаджанова и соавт. [3] рекомендуют назначать препараты группы β -миметиков, в частности вентокол и савентол, при лечении плацентарной недостаточности.

Н.В.Стрижова и соавт. [10], используя гинипрал при дискоординации родовой деятельности и начальных признаках гипоксии плода, корректировали патологическую сократительную деятельность матки — признаки гипоксии плода при этом исчезали.

Таким образом, до сегодняшнего дня нет однозначного мнения об эффективности β -миметиков, методик их применения, влияния на организм матери и плода.

Поиск новых эффективных и безопасных токолитических препаратов, а также методик их применения при угрозе прерывания беременности остается нерешенной проблемой современного акушерства. Научные и практические изыскания в указанных направлениях продолжаются [6,14,34].

Необходимо подчеркнуть, что оптимизация фармакотерапии достигается не только путем создания и внедрения в клиническую практику новых, но и рационализацией применения уже существующих лекарственных препаратов [2]. Имеются сообщения о безуспешных попытках использования в качестве токолитиков таких препаратов, как антагонисты ионов кальция — нифедипин и дилтиазем [17]. На сегодняшний день при угрозе прерывания беременности широкое клиническое применение получил сульфат магния [31].

Levan A.L. и соавт. [30] считают длительное применение при токолитической терапии сульфата магния сопутствующим фактором в плане развития у больных остеопороза и рекомендуют при длительном постельном режиме и использовании при сохранении беременности указанного препарата параллельное назначение кальция.

Масонес G.A. и соавт. [33], проведя сравнительный анализ токолитической терапии с использованием сульфата магния и β -миметиков, отметили существенное различие между ними по наличию побочных эффектов. Но в то же время авторы считают, что имеющиеся данные на сегодняшний день недостаточны для рационального выбора между этими средствами.

Herzog S. и соавт. с целью определения наиболее эффективного метода проведения токолиза с наименьшим числом побочных эффектов сравнили три вариации: непрерывное внутривенное введение фенотерола с параллельным пероральным назначением сульфата магния; сочетанное внутривенное введение партусистена и сульфата магния и пульсирующее внутривенное введение β -миметика и перорально сульфата магния. Используя в качестве критерия определение систолического и диастолического давления, уровня калия, водного баланса, авторы пришли к выводу, что наиболее эффективным и безопасным является использование пульсирующего введения фенотерола с пероральным назначением сульфата магния [24].

Имеются сообщения о достаточной эффективности в эксперименте антагониста окситоцина — атозибана (atosiban) [42].

Ряд авторов при проведении токолитической терапии пытались использовать нитроглицерин. Однако, как показал ряд исследований, эффективность внутривенного введения нитроглицерина была недостаточной и несопоставимой с эффективностью при традиционном использовании сульфата магния. В то же время гемодинамические сдвиги, проявляющиеся в виде гипотонии, у пациенток, получивших нитроглицерин, были отмечены в 25% наблюдений [17].

Имеются сообщения об успешном использовании трансдермальных аппликаций нитроглицерина при проведении сохраняющей терапии [15].

Масонес G.A. [32] и соавт., не оспаривая возможности возрастания риска развития у новорожденных внутрижелудочкового кровотечения и некротического энтероколита при использовании в качестве токолитического агента индометацина, считают целесообразным его использование на сроках гестации 32 недели и менее. Авторами в 1000 наблюдений указанных осложнений отмечено не было.

Vermillion S.T. и соавт. [40] считают, что при проведении токолитической терапии с использованием индометацина необходимо еженедельное эхокардиографическое исследование плода независимо от гестационного возраста, ввиду возможного индометацин-индуцированного дуктального сужения. В зависимости от полученных данных авторы рекомендуют решать вопрос о дальнейшей целесообразности и продолжительности проводимой терапии.

Таким образом, как видно из вышеприведенных данных, на современном этапе развития акушерства, многие вопросы выбора оптимальных токолитиков, их сочетаний, методик использования, влияния на организм матери и плода продолжают оставаться дискуссионными и требуют их разрешения.

Поступила 15.09.99

Ն.Բ.Շահվերդյան, Գ.Ա.Բեգլարյան, Վ.Գ.Ֆրոլով

Բժշկագիտության զարգացման արդի փուլում հղիության կրեախախտը շարունակում է մնալ մանկաբարձության հիմնախնդիրներից մեկը:

Հղիությունը պահպանող բուժման տակտիկային վերաբերող մի շարք հարցեր մնում են փնտռելի: Արգանդի կծկողական գործունեությունն ընկճելու նպատակով կիրառվում են մեյրոտրոպ և միոտրոպ ազդեցության տարբեր դեղամիջոցներ: Ժամանակակից մանկաբարձության մեջ լայն տարածում են ստացել β_2 -ադրենա-միմետիկները:

Վերոհիշյալ դեղամիջոցների կիրառմանը, հնարավոր կողմնակի էֆեկտներին և բարդություններին վերաբերող մի շարք հարցեր առ այսօր մնում են փնտախարույց:

Պարտուսիստենը կարող է առաջացնել հաճախասրտություն, ձեռքերի դող, սրտխառնոց, մկանային թուլություն, զարկերակային ճնշման անկում, փսխում, հիպերգլիկեմիա, հիպոկալիեմիա:

Գրականության մեջ նկարագրված են թոքերի այտուցի, հեպատիտի, տոքսիկ էպիլեքսիալ նեկրոլիզի զարգացման դեպքեր այն հղիների մոտ, որոնց հղիությունը պահպանելու նպատակով նշանակվել են β_2 -միմետիկներ:

Փորձի պայմաններում պարտուսիստենը կարող է ունենալ էմբրիոտոքսիկ ազդեցություն: Տարբեր տոկոլիտիկների արդյունավետության վերաբերյալ առ այսօր հայտնի տվյալները անբավարար են այդ դեղամիջոցների ռացիոնալ ընտրության համար:

Այսպիսով, արդի մանկաբարձության չլուծված խնդիրը ոչ միայն արդյունավետ և անվտանգ տոկոլիտիկների որոնումն է, այլ և արդեն հայտնի դեղամիջոցների կիրառման մեթոդների, խտությունների և զուգակցումների ճշգրտումը:

SOME ASPECTS OF TOCOLYTIC THERAPY IN MODERN OBSTETRICS

N.B.Shahverdian, G.A.Beglarian, V.G.Frolov

At the present stage of development of medicine premature delivery continues to remain one of the basic problems of obstetrics. A number of questions concerning tactics of realization of keeping those remains disputable.

For reduction of contractile activity of uterus there are applied various medical means of neurothrope and myothrope actions. In modern obstetrics for this purpose β_2 -adrenostimulators are still used. Some questions of possible side effects and complications of application of β_2 -mimetics remain disputable till present.

Partusysten can cause tachycardia, trembling of hands, muscular weakness, decrease of blood pressure, nausea, vomiting. There are cases of development of pulmonary edema, hepatitis in pregnant women, development of toxic epidermal necrolysis at application of β_2 -mimetics. In conditions of experiment partusysten can render embryotoxic action.

The data available nowadays on efficiency of such β_2 -mimetics as tocolytics are insufficient for rational choice of preparation.

Thus, as unsolved task of modern obstetrics remains the problem of search of effective and safe tocolytic preparations, and specification of techniques, their concentration and combinations at treatment of the threat of interruption of pregnancy.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В.В.* Перинатальная фармакология. СПб, 1994.
2. *Абрамченко В.В.* Активное ведение родов. СПб, 1996.
3. *Агаджанова А.А., Стадник И.А.* Акуш. и гинек., 1996, 4, с. 47.
4. *Ариас Ф.* Беременность и роды высокого риска. М., 1989.
5. *Кудрина Е.А.* Дис. канд. М., 1978.
6. *Кулаков В.И., Голубев В.А.* Акуш. и гинек., 1995, 2, с.3.
7. *Савельева Г.М., Федорова М.В.* Плацентарная недостаточность. М., 1991.
8. *Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А.* Руководство по практическому акушерству. М., 1997.
9. *Стрижаков А.Н., Медведев М.В., Ковалева Л.Г.* Акуш. и гинек., 1993, 2, с.24.
10. *Стрижова Н.В., Саид Хамдан, Туминова С.Н., Комарова Е.Е.* Акуш. и гинек., 1993, 2, с. 30.
11. *Чернуха Е.А.* Родовой блок. М., 1999.
12. *Adam K., Ou C.N., Cotton D.B.* Fetal. Diagn. Ther., 1993, 8, 3, p.187.
13. *Claessens N., Delbeke L., Lambert J. et al.* Dermatology, 1998, 196, 4, p. 461.
14. *Crowther C.A. Baillieres.* Clin. Obstet. Gynaecol., 1998, 12, 1, p. 67.
15. *David M., Gungor L., Lichtenegger W.* Zentralbl. Gynakol., 1998, 120, 3, p. 126.
16. *Elliott J.P., Flynn M.J., Kaemmerer E.L., Radin T.G.* J.Reprod.Med., 1997, 42, 11, p. 687.
17. *El-Sayed Y.Y., Holbrook R.H.Jr., Gibson R. et al.* J. Matern. Fetal. Med., 1998, 7, 5, p. 217.
18. *El-Sayed Y.Y., Riley E.T., Holbrook R.H.Jr. et al.* Obstet. Gynecol., 1999, 93, 1, p. 79.
19. *Engelhardt S., Zieger W., Kassubek J. et al.* J.Clin. Endocrin. Metab., 1997, 82, 4, p. 1235.
20. *Fontaine P., Gehenot M., Goffin P. et al.* Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, 174, 5, p. 1647.
21. *Gleiter C.H., Schreeb K.H., Goldbach S., et al.* Br.J.Clin. Pharmacol., 1998, 45, 2, p. 157.
22. *Guinn D.A., Goepfert A.R., Owen J. et al.* Am.J.Obstet. Gynecol., 1998, 179, 4, p. 874.
23. *Gunter H.H., Nitschmann A., Balks H.J. et al.* Gynakol. Geburtshilfliche. Rundsch., 1995, 35, 4, p.215.
24. *Herzog S., Cunze T., Osmers R., Kuhn W.* Gynakol. Geburt. Rundsch., 1995, 35, 1, p. 73.
25. *Hildebrandt R., Weitzel H.K., Gundert-Remy U.* J.Perinat.Med., 1997, 25, 2, p. 173.
26. *Huttner C., Breyman C., Huch R., Huch A.* Z.Geburtshilfe. Neonatol., 1998, 202, 5, p. 192.
27. *Ivanov S.* Akush.Ginek. (Sofia), 1997, 36, 2, p. 9.
28. *Lam F., Elliott J., Jones J.S. et al.* Obstet.Gynecol. Surv., 1998, 53, 1, p. 85.
29. *Leduc D., Naeije R., Leeman M. et al.* Intensive Care. Med., 1996, 22, 11, p. 1280.
30. *Levan A.L., Chan L., Wapner R.J.* Am.J. Perinatol., 1998, 1, p. 43.
31. *Lewis D.F., Bergstedt S., Edwards M.S. et al.* Am.J.Obstet. Gynecol., 1997, 77, 4, p. 742.
32. *Macones G.A., Robinson C.A.* Am.J.Obstet.Gynecol., 1997, 177, 4, p. 819.
33. *Macones G.A., Sehdev H.M., Berlin M. et al.* Obstet.Gynecol. Surv., 1997, 52, 10, p. 652.
34. *Palta M., Sadek M., Lim T.S. et al.* Am.J.Perinatol., 1998, 15, 2, p. 87.
35. *Rozenberg P.* Bull. Acad. Natl. Med., 1998, 182, 7, p. 1455.
36. *Schneider H., Naiem A., Malek A., Hanggi W.* Geburtshilfe. Frauenheilkd., 1994, 54, 1, p. 12.
37. *Spatling L. Z.* Geburtshilfe. Neonatol., 1997, 201, 5, p. 182.
38. *Spatling L. Z.* Geburtshilfe. Neonatol., 1997, 201, 1, p. 25.
39. *Strobel E.* Fortschr. Med., 1997, 115, 19, p. 28.
40. *Vermillion S.T., Scardo J.A., Lashus A.G., Wiles H.B.* Am.J. Obstet.Gynecol., 1997, 177, 2, p.256.
41. *von Mandach U., Boni R., Danko J. et al.* Arzneimittelforschung., 1995, 45, 2, p. 186.
42. *Williams P.D., Bock M.G., Evans B.E. et al.* Adv.Exp.Med.Biol., 1998, 449, p. 473.