




# ТОКОЛИТИКИ: что должен знать анестезиолог?



# «Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при преждевременных родах»

<p> <b>МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (МИНДРАВ РОССИИ)</b></p> <p><b>ПЕРВЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА</b></p> <p>Разновязкий пер., д. 37/5, стр. 1, 2, 3, 4, Москва, ГСП-4, 127994 тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-56-58 22 OCT 2015 № 45-4/10/12-5303</p> <p>Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации</p> <p>Ректорам государственных бюджетных образовательных учреждений высшего профессионального образования</p> <p>Директорам федеральных государственных учреждений науки</p> <p>Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протокол лечения) «Организация медицинской эвакуации беременных женщин, рожениц и родильниц при преждевременных родах», разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, главными врачами перинатальных центров и родильных домов (отделений), при организации медицинской помощи женщинам во время родов и в послеродовом периоде, а также для использования в учебном процессе.</p> <p>Приложение: 16 л. в 1 экз.</p> <p> И.Н. Каграманов</p> <p>Утв. приказом Ю.Е. 427-24-00*1544</p>	<p><b>СОГЛАСОВАНО</b> Главный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии академик РАН  21.10.2015</p> <p><b>УТВЕРЖДАЮ</b> Президент Российского акушерского общества гинекологов и перинатологов РАИ  21.10.2015</p> <p> </p> <p><b>ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ</b></p> <p>Клинические рекомендации (протокол лечения)</p> <p>2015</p>	 
--	---	---

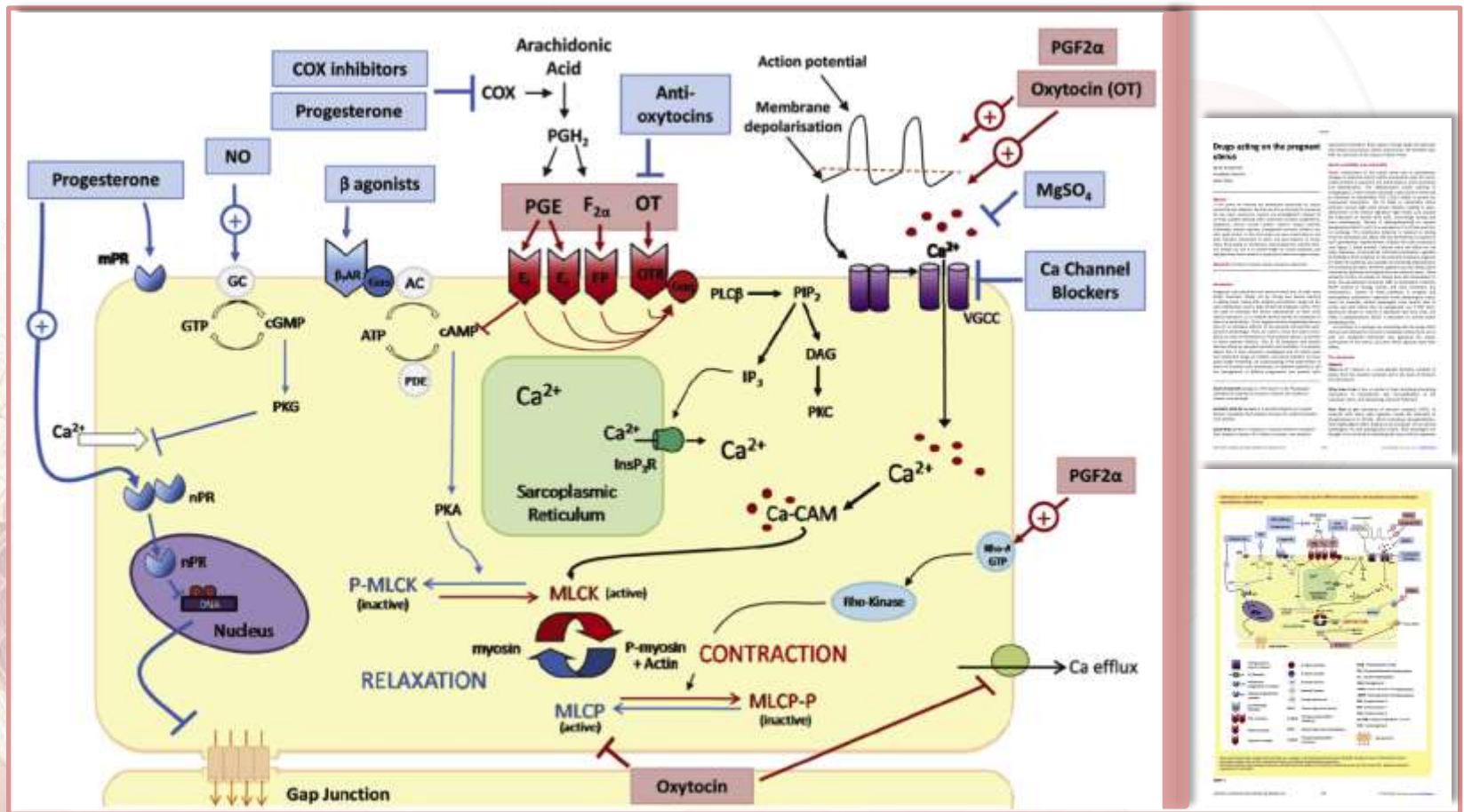
# Токолиз

- Токолиз – интервенция, которая может отсрочить преждевременные роды **до 48 часов** для транспортировки пациентки в стационар III уровня и профилактики РДС.

Токолитическая терапия любыми токолитиками не может проводиться **более 48 часов**. Поддерживающая терапия для профилактики преждевременных родов не обоснована, поскольку неэффективна и дает ряд побочных эффектов.



# Механизм сокращения матки и место в этом процессе окситоцина



**Drugs acting on the pregnant uterus**

Drugs acting on the pregnant uterus are used to manage various conditions, including preterm labor, postpartum hemorrhage, and uterine atony. These drugs can be categorized into uterine relaxants and uterine stimulants.

**Uterine Relaxants:** These drugs are used to prevent or delay preterm labor. They include beta-agonists (e.g., terbutaline, ritodrine), calcium channel blockers (e.g., nifedipine), and nitroglycerin. They work by relaxing the uterine smooth muscle, reducing the frequency and intensity of contractions.

**Uterine Stimulants:** These drugs are used to induce or augment labor. They include oxytocin (OT) and prostaglandins (e.g., misoprostol, dinoprost). Oxytocin acts on the oxytocin receptors in the uterus, causing contractions. Prostaglandins act on the prostaglandin receptors, causing both relaxation and contraction of the uterine smooth muscle.

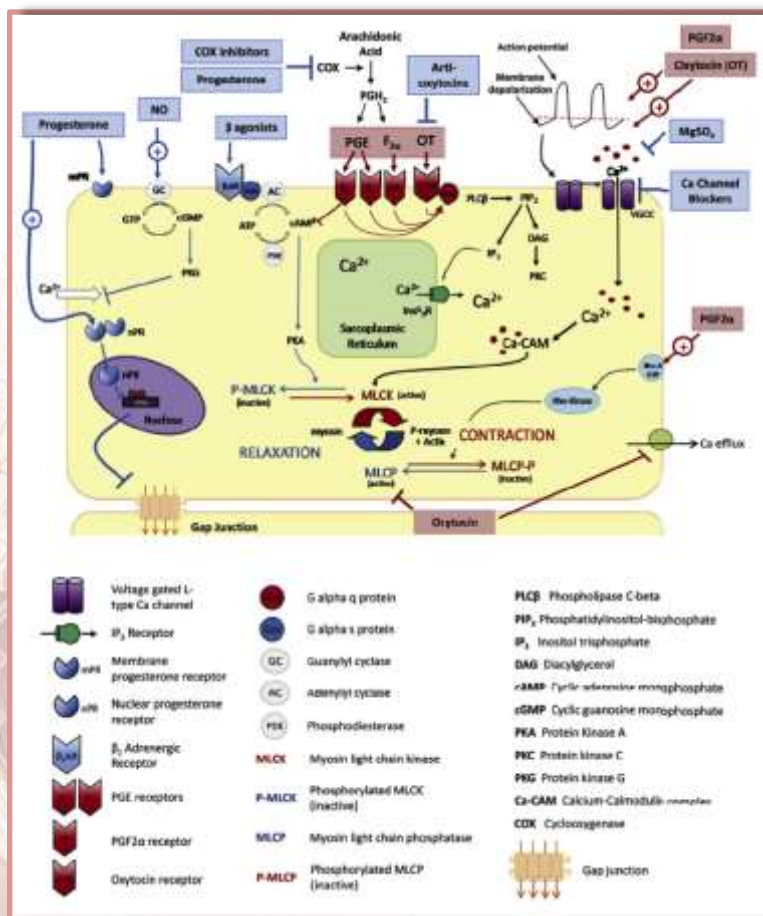
**Caution:** The use of these drugs must be carefully monitored, as they can have side effects on the mother and the fetus. For example, beta-agonists can cause tachycardia and hypotension, while prostaglandins can cause bleeding and fever.



Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine

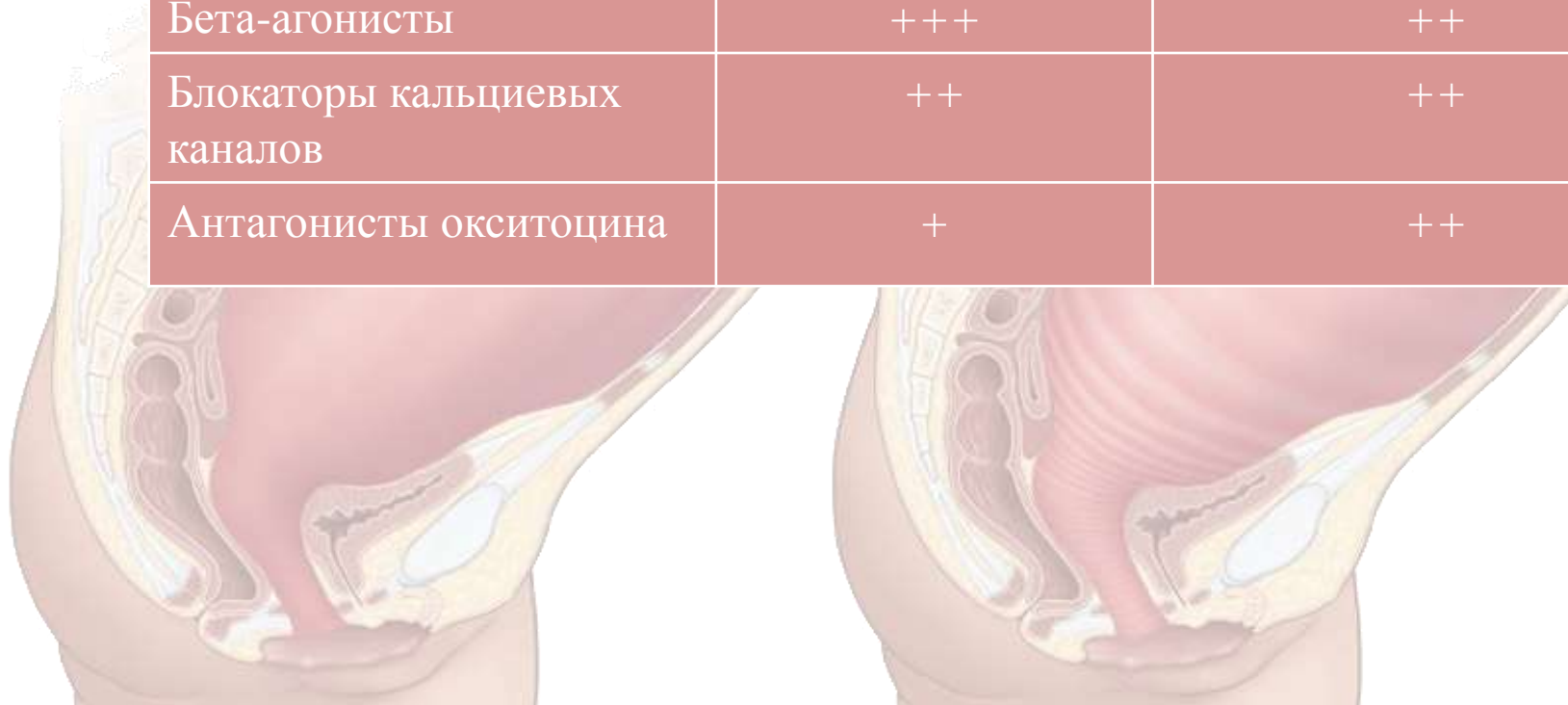
Sarah Arrowsmith, Annabelle Kendrick, Susan Wray. Drugs acting on the pregnant uterus. Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine, Vol. 20, Issue 8, 2010, P. 241-247.

# Механизм сокращения матки и место в процессе окситоцина



# Побочные эффекты

	<i>Побочные эффекты</i>	<i>Токолитические эффекты</i>
Индометацин	++++	++++
Бета-агонисты	+++	++
Блокаторы кальциевых каналов	++	++
Антагонисты окситоцина	+	++



# Индометацин



- В России **индометацин** не зарегистрирован в качестве токолитического средства, поэтому перед его применением необходимо получить письменное информированное согласие пациентки на его использование.

Применение препарата возможно с **24** недель до **32** недель беременности



# Подавление простагландинов и анестезия

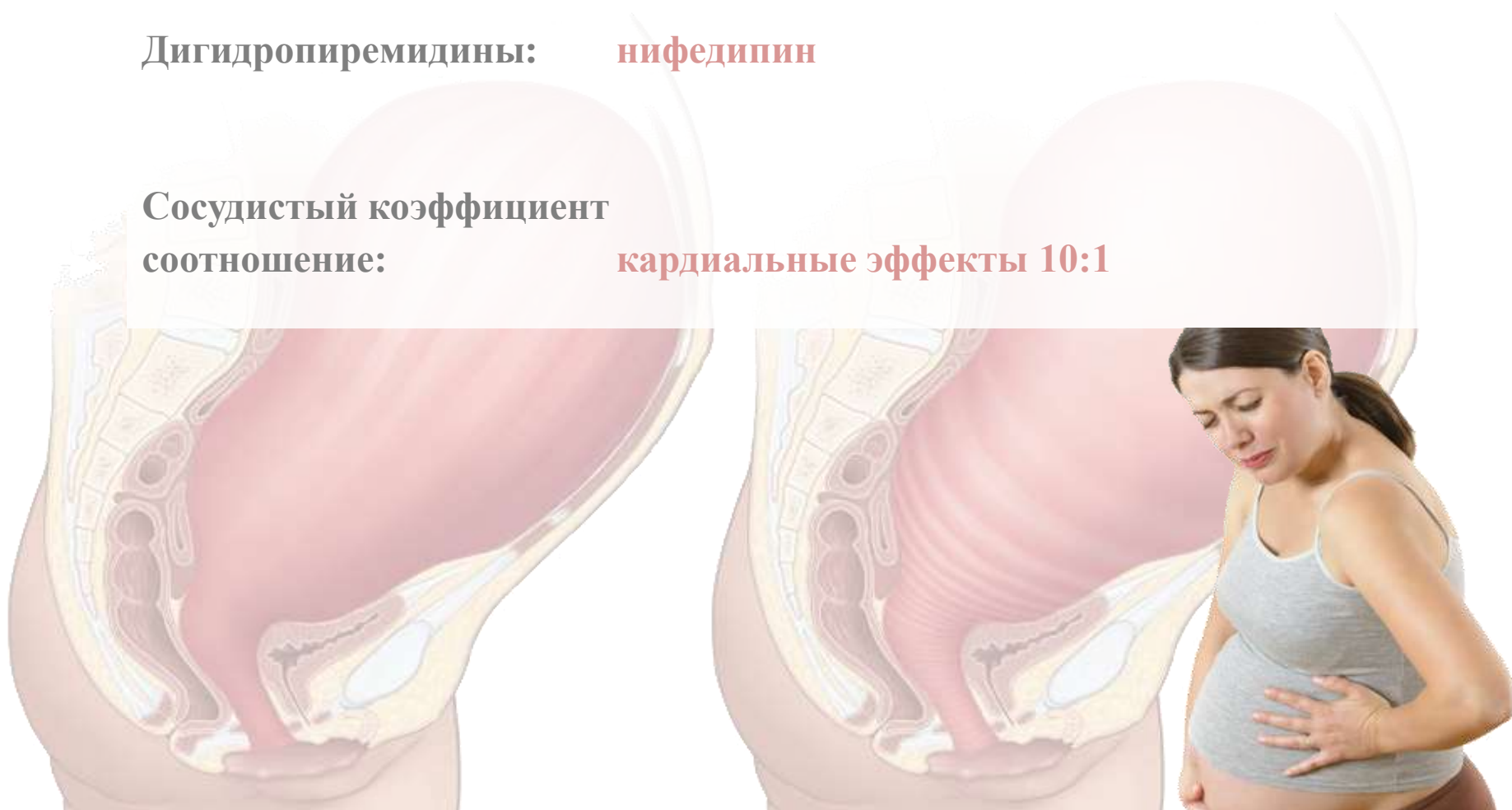
- **Отсутствуют побочные эффекты**
- **Антипиретическое действие:**  
*возможно маскирование инфекционного процесса*
- **Тошнота и изжога**
- **Обратимое угнетение функции тромбоцитов**



# Блокаторы кальциевых каналов

Дигидропиремидины: **нифедипин**

Сосудистый коэффициент  
соотношение: **кардиальные эффекты 10:1**



# Нифедипин



- В России нифедипин не зарегистрирован в качестве токолитического средства, поэтому перед его применением **необходимо** получить письменное информированное **согласие** пациентки **на его использование**

Применение препарата возможно с **24** недель



# Блокаторы кальциевых каналов и анестезия

## Общая анестезия

- Ингаляционная анестезия:
  - ✓ Уменьшение МАК
  - ✓ Артериальная гипотония и депрессия миокарда
- Мышечные релаксанты:
  - ✓ Потенцирующий эффект + **Магнезия?**

## Регионарная анестезия

**Потенцирование токсичности местных анестетиков**  
Скомпрометированная гемодинамика



# Блокаторы кальциевых каналов

Блокирование кальциевых каналов



Токолиз

Повышение симпатического  
тонуса за счёт барорецепторов



Повышение ЧСС



Коррекция  
артериальной гипотонии

Понижение тонуса  
гладкой стенки  
сосудов



Вазодилатация



Снижение АД



Увеличение  
задержки жидкости

# Блокаторы кальциевых каналов

- Головная боль и гиперемия
- Головокружение и тошнота
- Гипотензия
- Легкая тахикардия
- Устойчивая послеродовая атония матки  
(послеродовые кровотечения)
- **Отек легких**



# Пациентка А.

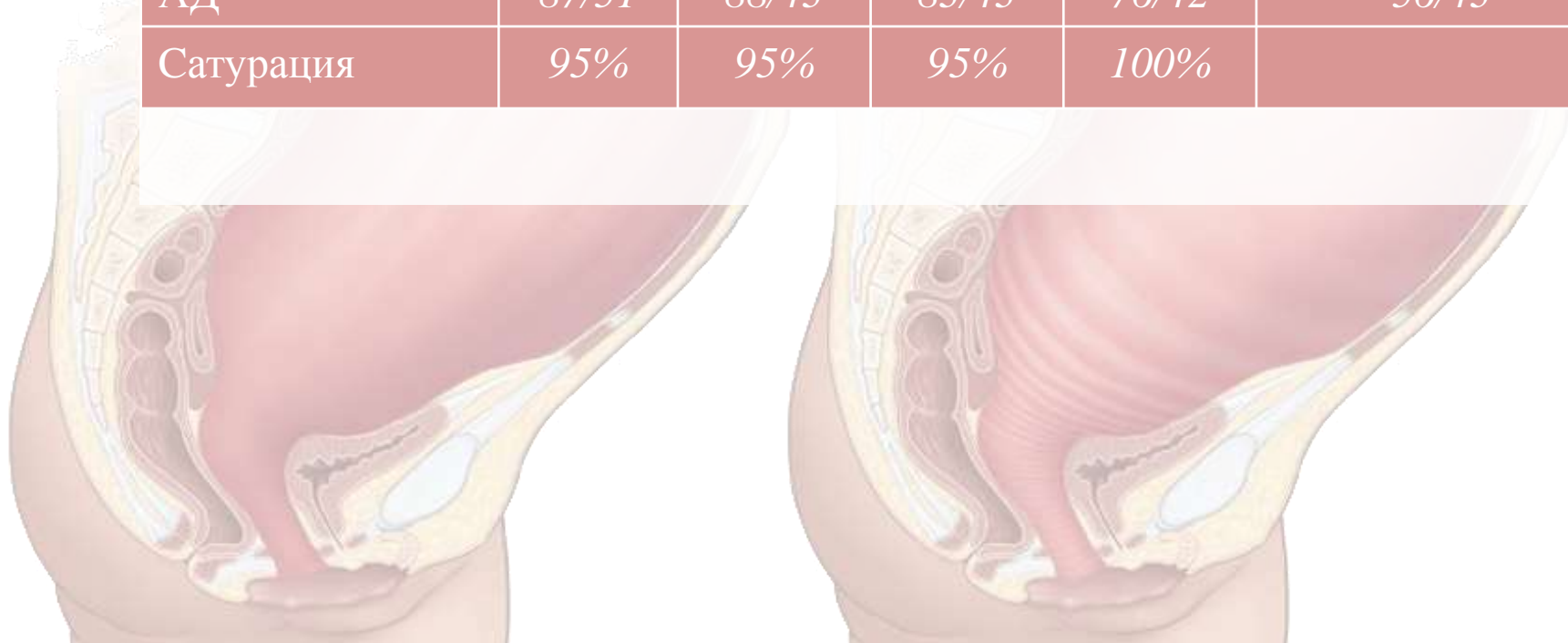


- **Беременность 3, роды 2, 22 нед. беременности**
- **Преждевременный разрыв плодных оболочек**
- **ЧСС 76 уд./мин., АД 87/51 мм рт. ст.**
- **Начато: 4×10 мг стероидов в/м, антибиотики в/в**
- **10:30: АД 88/43, ЧСС 135 уд./мин. ?**

# Пациентка А.



	7.00	10.30	12.00	14.00	Общая анестезия для КС
ЧСС, уд./мин.	76	135	121	140	
АД	87/51	88/43	83/43	76/42	56/43
Сатурация	95%	95%	95%	100%	



# Отек легких во время беременности

- **Задержка натрия и воды во время беременности**
- **Увеличение объема систолического выброса и ЧСС**



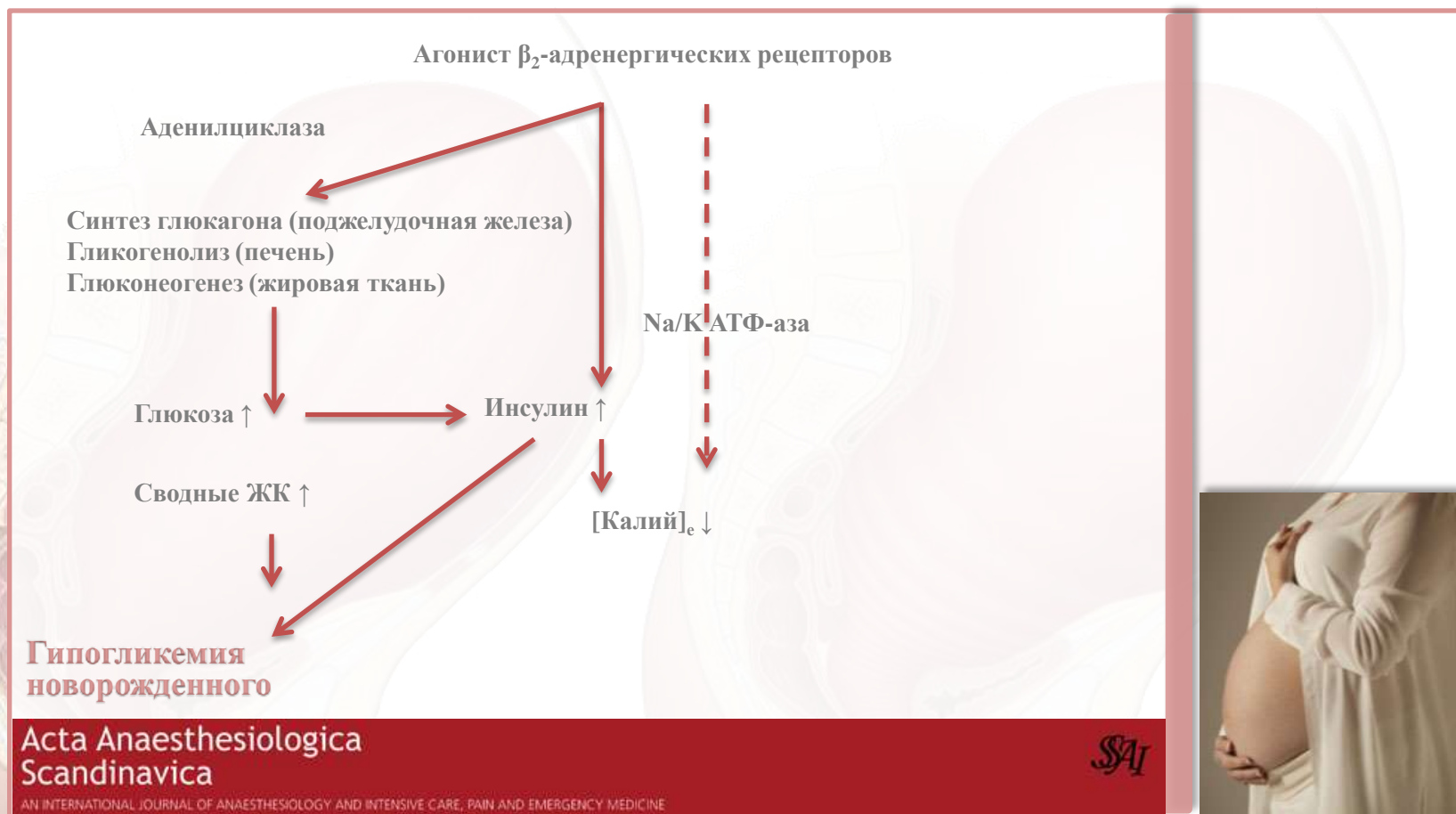


# Токолитики и отек легких

- **Беременность двойней**
- **Инфекция**
- **Комбинация различных токолитиков**
- **Имеющиеся, неизвестные ранее и вновь развившиеся во время беременности заболевания сердца**
- **Артериальная гипертензия**
- **Анемия**



# Агонисты $\beta_2$ -адренергических рецепторов: метаболическое действие



# Взаимодействие агонистов $\beta_2$ адренергетиков и анестезии

## Регионарная анестезия:

- Тахикардия
- Гидратация
- Фенилэфрин

## Общая анестезия:

- После индукции
- Не вводить суксаметоний
- Болюс фентанила

## После родов:

- Гипогликемия у новорожденного
- Гиперкалиемия (рикошетная)

# Сернокислая магнезия



International Journal of  
Obstetric Anesthesia



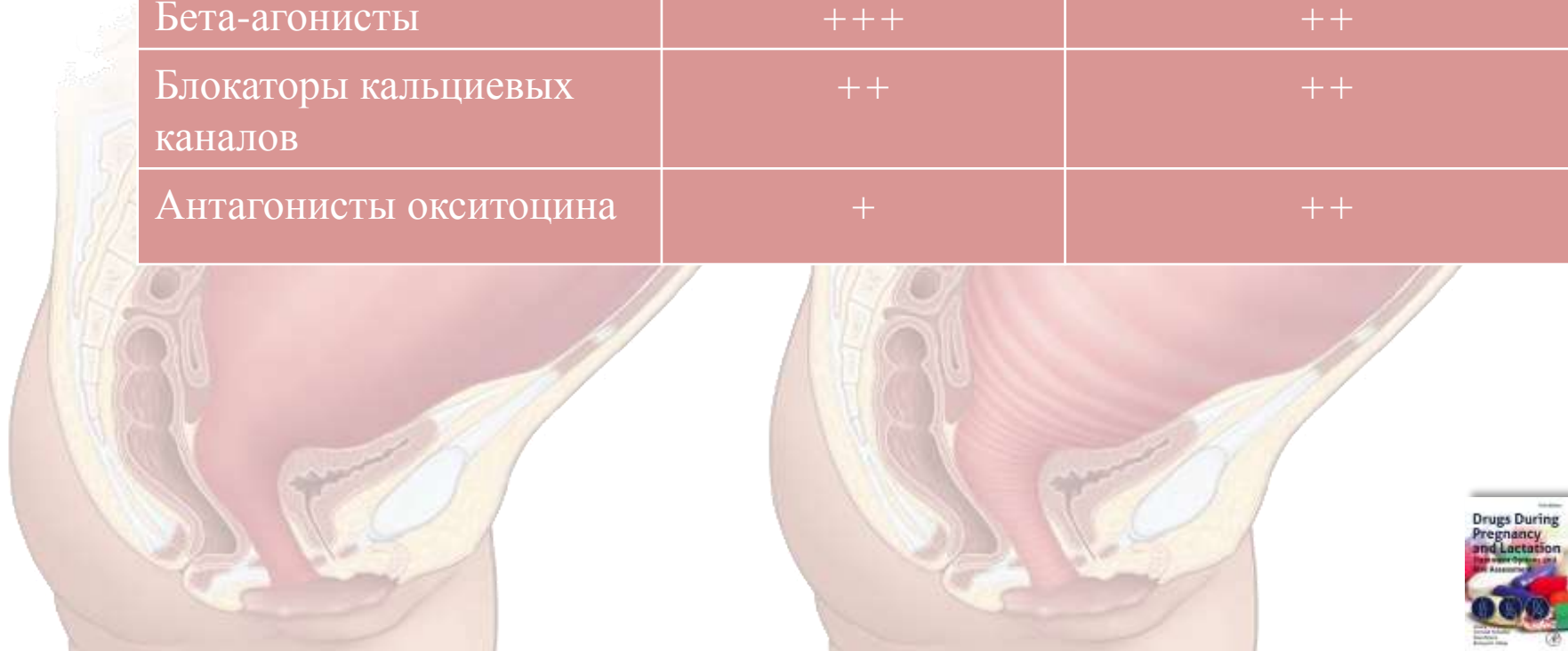
# Нитроглицерин

Болюс **100–200 мкг**

- **начинает работать через 90 сек.**
- **работает 1–2 мин.**
- **МОЖНО повторить введение**
- **эффект легко обратим** всеми утеротониками

# Побочные эффекты

	<i>Побочные эффекты</i>	<i>Токолитические эффекты</i>
Индометацин	++++	++++
Бета-агонисты	+++	++
Блокаторы кальциевых каналов	++	++
Антагонисты окситоцина	+	++



# Антагонисты окситоцина

Атозибан: трактоцил

*Побочные эффекты:*

- Редко тошнота, рвота и головная боль
- Не влияет на сердечно-сосудистую, дыхательную, нервную систему
- Не отмечено влияния на диурез у матери и плода
- Ограничена доступность: **дороговизна**





## Пациентка Б.

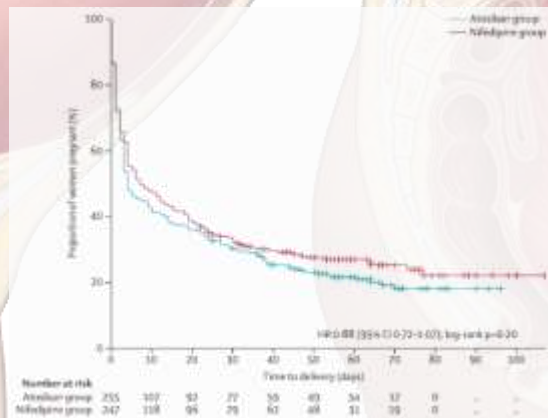
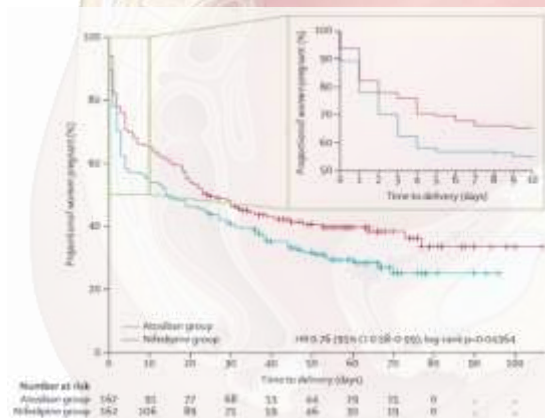
- Беременность **2**, роды **1, 26** нед. беременности. Начались преждевременные роды. Атозибан.
- Добавлен индометацин, схватки прекратились. Прекращен атозибан через 48 часов. АД **115/75** мм рт. ст.
- Спустя 5 часов схватки возобновились: присоединен нифедипин
- Нифедипин **10 мг 2×**, АД **73/30** мм рт. ст.
- Мать без особенностей. У плода – брадикардия и смерть.
- Инфузия коллоидов: через 6 часов нормализация АД



# Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial

	Nifedipine group (n=249)	Atosiban group (n=254)
Age (years)	30.7 (26.2–34.6)	30.3 (27.0–33.6)
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	23.1 (20.8–25.4)	22.8 (20.4–25.4)
White race	185/230 (82%)	184/227 (81%)
Nulliparous	166/248 (67%)	170/253 (67%)
Previous preterm birth	33 (13%)	30 (12%)
Gestational age at study entry (weeks)	30.3 (28.4–32.1)	30.3 (28.1–31.7)
Multiple pregnancy		
Twin	48 (20%)	37 (14)
Triplet	0	1 (<1%)
PPROM at study entry	85/248 (34%)	88/255 (35%)
Previous tocolytic treatment	47/244 (19%)	66/255 (26%)
Vaginal examination at study entry	114/245 (47%)	122/256 (48%)
Dilatation (cm) <sup>b</sup>	1 (1–2)	1 (1–2)
Cervical length (mm) <sup>b</sup>	35 (25–23)	34 (8–23)

<sup>a</sup>Data are median (IQR), <sup>b</sup>n (%), or n/N (%). PPRM=preterm premature rupture of membranes, <sup>c</sup>n=238 for nifedipine group and n=207 for atosiban group, <sup>d</sup>n=112 for nifedipine group and n=123 for atosiban group, n=155 for nifedipine group and n=133 for atosiban group.



## Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial

**Summary**  
Background In women with threatened preterm birth, delay of delivery by 48 h allows antenatal corticosteroids to improve neonatal outcomes. For this reason, tocolytics are often administered for 48 h; however, there is no consensus about which drug results in the best maternal and neonatal outcomes. In the APOSTEL III trial we aimed to compare the effectiveness and safety of the calcium-channel blocker nifedipine and the oxytocin inhibitor atosiban in women with threatened preterm birth.

**Methods** We did this multicentre, randomised controlled trial in six tertiary and one teaching hospitals in the Netherlands and Belgium. Women with threatened preterm birth (gestational age 25–34 weeks) were randomly assigned (1:1) to either oral nifedipine or intravenous atosiban for 48 h. An independent data manager used a web-based computerised programme to randomly assign women to prepared block sizes of four, with groups stratified by centre, ChlAdna, uterine contracta, and season were not included in treatment group. The primary outcome was a composite of adverse perinatal outcomes, which included perinatal mortality, bronchopulmonary dysplasia, sepsis, intraventricular haemorrhage, perinatal cholestasis, and necrotising enterocolitis. Analysis was done in all women and fetuses with follow-up data. The study is registered at the Dutch Clinical Trial Registry, number NTR2247.

**Findings** Between July 4, 2011, and July 7, 2014, we randomly assigned 254 women to nifedipine and 256 to atosiban. Primary outcome data were available for 248 women and 257 fetuses in the nifedipine group and 235 women and 236 fetuses in the atosiban group. The primary outcome occurred in 42 fetuses (14%) in the nifedipine group and in 41 (17%) in the atosiban group (relative risk 0.80 (95% CI 0.44–1.37); 76 (30%) fetuses died in the nifedipine group and seven (3%) died in the atosiban group (RR 2.38, 95% CI 0.75–8.1), all deaths were deemed unlikely to be related to the study drug. Maternal adverse events did not differ between groups.

**Interpretation** In women with threatened preterm birth, 48 h of tocolysis with nifedipine or atosiban results in similar perinatal outcomes. Future clinical research should focus on large placebo-controlled trials, powered for perinatal outcomes.

**Funding** ZonMw (the Netherlands Organisation for Health Research and Development).

**Introduction**  
Prenatal loss is associated with 50% of neonatal mortality and 16–75% of neonatal mortality worldwide,<sup>1</sup> and affects 1–3% of all pregnancies in high-income countries.<sup>2</sup> Additionally, preterm birth can cause long-term physical and developmental impairment and thereby has a substantial impact on the parents, families, and health-care costs.<sup>3</sup> To improve outcomes in preterm babies, women in labour before 34 weeks of gestation receive antenatal corticosteroids to enhance fetal lung maturation.<sup>4</sup> To allow optimal effect of antenatal steroid administration, most perinatal centres attempt to delay birth by administering tocolytic drugs for 48 h. Previous meta-analyses have shown that tocolytic drugs are effective in delaying delivery by 48 h and 1 day.<sup>5–7</sup> Several types of tocolytic drugs are used as treatment in preterm labour, including β-adrenergic agonists, calcium-channel blockers (CCBs), magnesium sulphate, calcium channel blockers and oxytocin receptor antagonists. Uterotonic resistance which tocolytic should be drug of choice.

Studies of β-adrenergic agonists have shown contradictory results for its ability to postpone delivery and decrease neonatal mortality (especially with placebo),<sup>8–11</sup> and their use has been largely abandoned in clinical practice due to a substantial side-effect profile. For CCBs, however, no effect on perinatal mortality and morbidity has been reported and some concerns exist about potential adverse effects on neonatal outcomes; a recent meta-analysis found an increase in intraventricular haemorrhage, including severe, and perinatal mortality with administration of CCB inhibitors compared with placebo.<sup>12</sup> For initial analysis, calcium-channel blockers or oxytocin antagonists for 48 h are recommended because they have the best efficacy to side-effect ratio, however (1) less data are established which drug leads to the best outcome.<sup>13–15</sup> Three small randomised trials comparing the calcium-channel blocker nifedipine with the oxytocin antagonist atosiban have shown contradictory results.<sup>16–18</sup> One study (n=96) found a lower prevalence of delivery



# Антагонисты окситоцина

Атозибан: трактоцил

**Атозибан**  
**800 евро**

**Фенотерол**  
**20 евро**

**Нифедипин**  
**2 евро**

*Препарат выбора:* преждевременные роды с кровотечением, внутриматочной инфекцией у пациенток с компрометированной сердечно-сосудистой системой. Заболевания сердца.



# Интенсивная терапия плода и ожидание КС

- Прекратить введение утеротоников
- Изменить положение матери
- Кислород через лицевую маску
- Внутривенные растворы
- Терапия для плода (**Баловство**)

$\beta_2$  агонисты ???

# Выводы

- Знать, какие токолитики использовались
- Осторожно с в/в инфузиями растворов
- После введения бета-2 агонистов отложить начало операции **> 15 мин.**
- Атозибан

Спасибо за внимание!

