

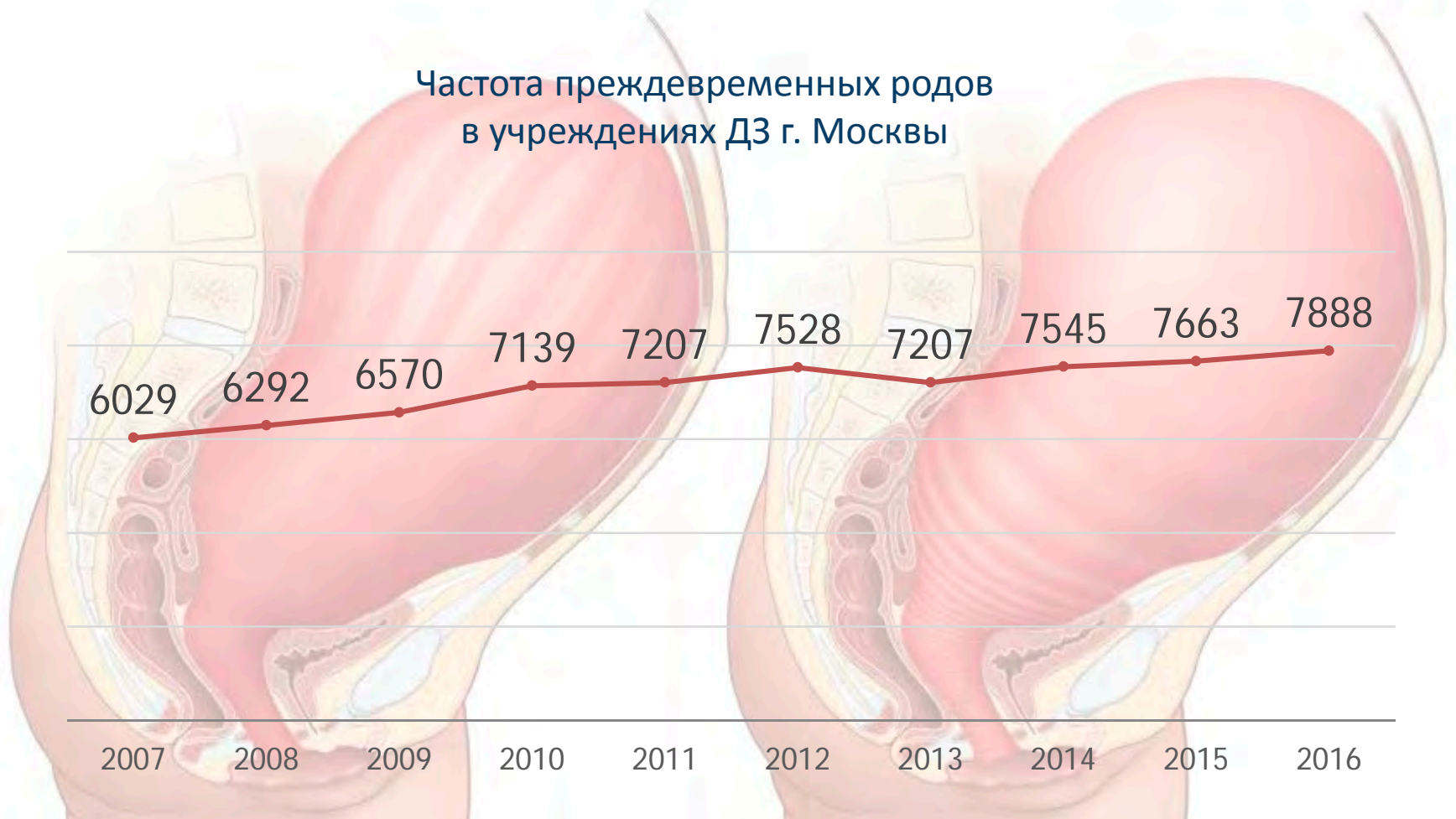
ТОКОЛИТИКИ: что должен знать анестезиолог?



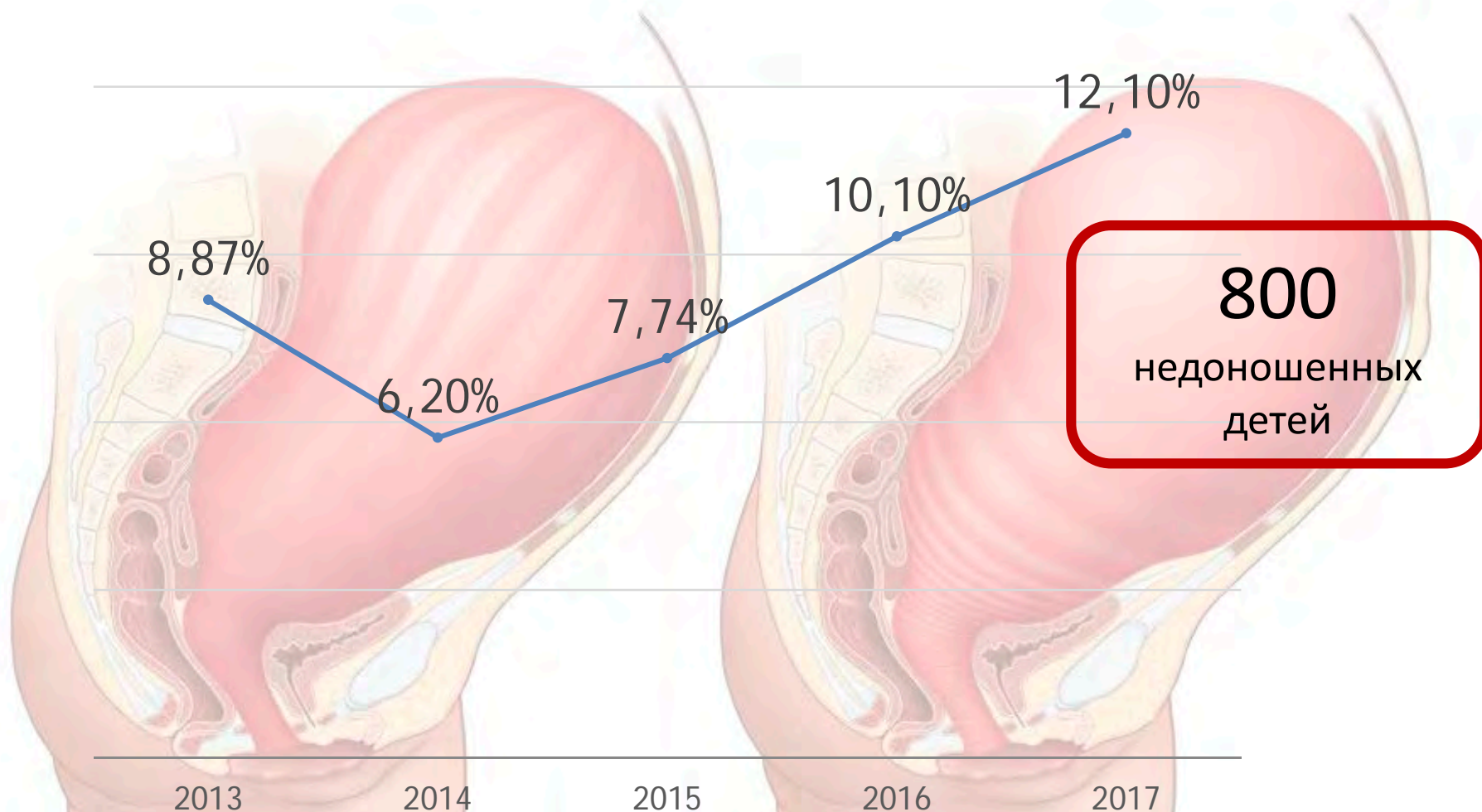
Частота преждевременных родов в мире

11% (8-15 %) (*R.Romero; 2014*)




Частота преждевременных родов
в учреждениях ДЗ г. Москвы



Частота преждевременных родов ГКБ им. С.С.Юдина



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

<p> МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (МИНЗДРАВ РОССИИ)</p> <p>ПЕРВЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА</p> <p>Рахмановский пер., д. 3/25, стр. 1, 2, 3, 4, Москва, ГСП-4, 127994 тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58 07 ОКТ 2015 № 15-4/10/2-5303</p> <p>На № _____ от _____</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. Каграмян</p> <p>Терехова Ю.Е., 627-24-00*1544</p>	<p>СОГЛАСОВАНО Главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии академик РАН  Т.В. Аламян от _____ 2015 г. </p> <p>УТВЕРЖДАЮ Президент Российского общества акушеров- гинекологов академик РАН  В.Н. Серов от _____ 2015 г. </p> <p>ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЭВАКУАЦИИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, РОЖЕНИЦ И РОДИЛЬНИЦ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ</p> <p>Клинические рекомендации (протокол лечения)</p> <p>2015</p>	 
--	---	---

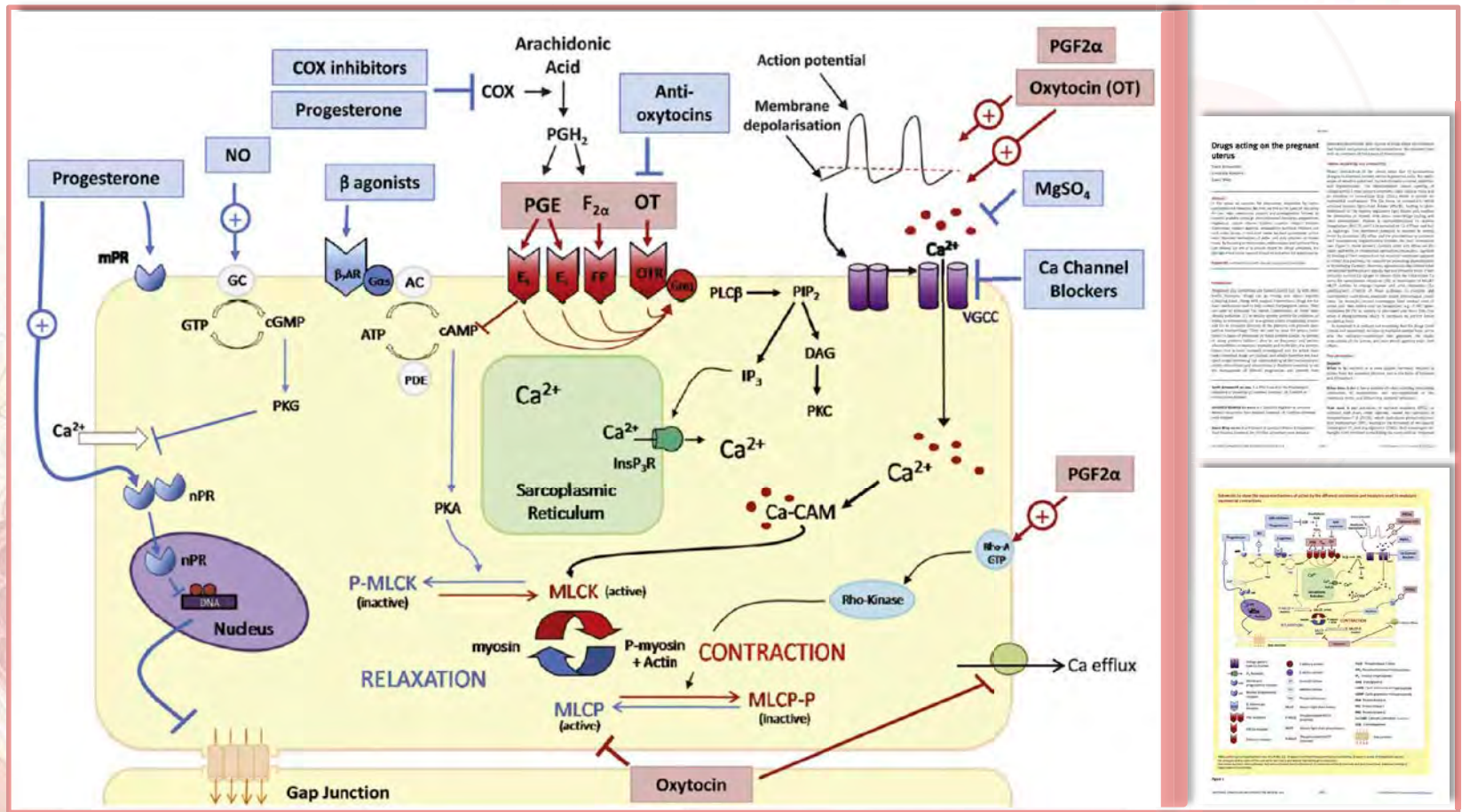
Токолиз

- 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

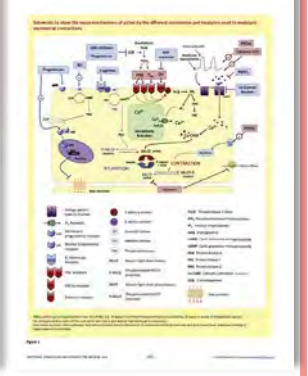
Drugs acting on the pregnant uterus include uterine relaxants and uterine stimulants. Uterine relaxants are used to prevent or treat preterm labor, while uterine stimulants are used to induce or augment labor.

Uterine Relaxants:

- β₂ agonists:** These drugs stimulate β₂ receptors, leading to relaxation of the uterine smooth muscle. Examples include salbutamol and terbutaline.
- Calcium channel blockers:** These drugs block the entry of calcium into the cell, leading to relaxation. Examples include nifedipine and diltiazem.
- Magnesium sulfate:** This drug acts as a natural calcium antagonist, leading to relaxation.
- Prostaglandin synthase inhibitors:** These drugs inhibit the production of prostaglandins, which are uterine stimulants. Examples include ibuprofen and aspirin.

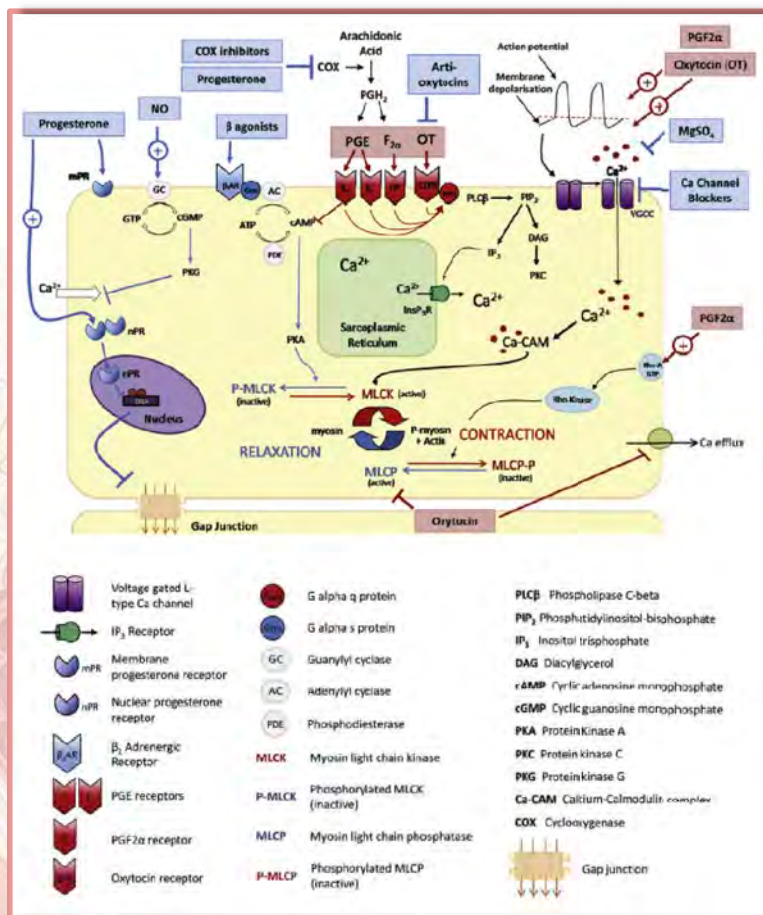
Uterine Stimulants:

- Oxytocin:** This hormone stimulates uterine contractions.
- Prostaglandins:** These compounds stimulate uterine contractions.



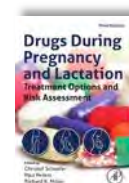
Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine

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	+	++

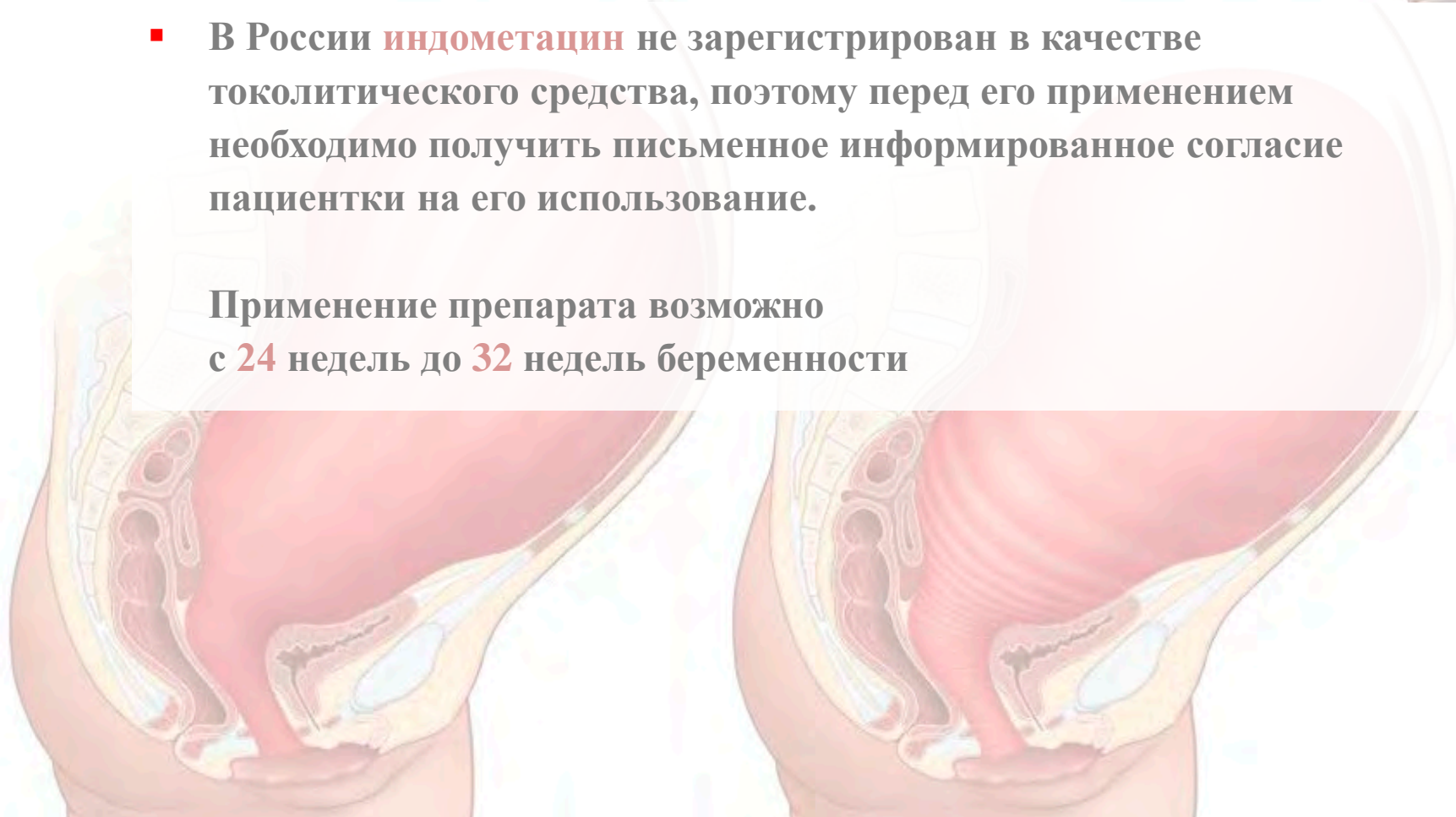


Индометацин



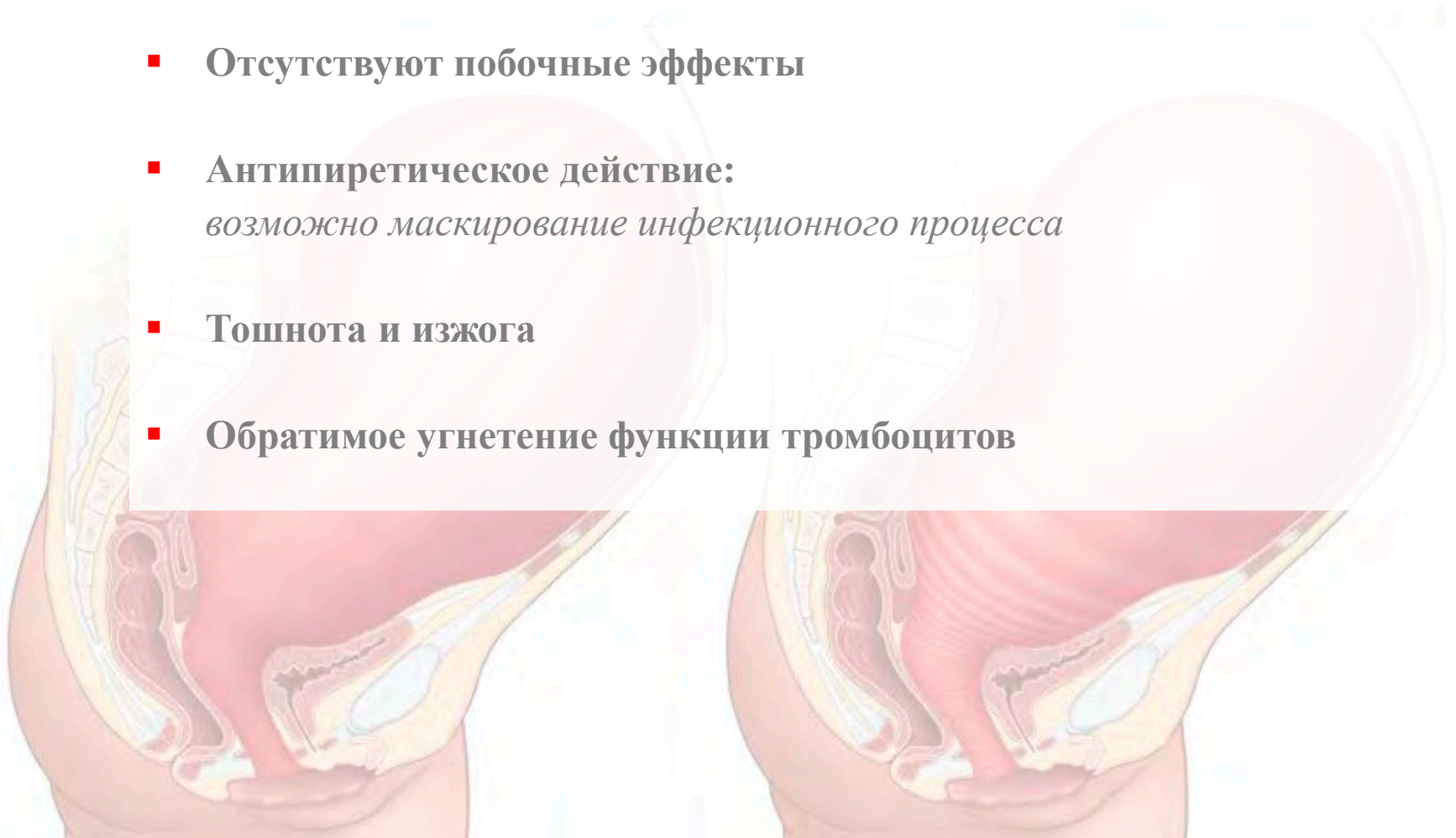
- В России **индометацин** не зарегистрирован в качестве токолитического средства, поэтому перед его применением необходимо получить письменное информированное согласие пациентки на его использование.

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**

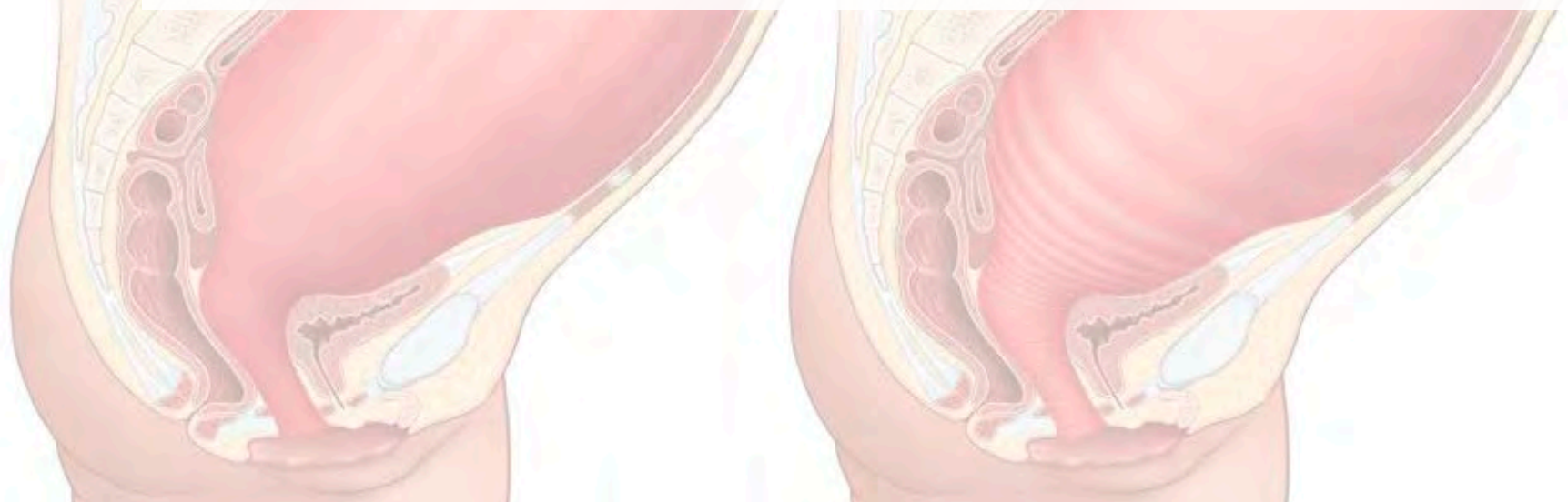


Нифедипин



- 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 + **Магnezия?**

Регионарная анестезия

Потенцирование токсичности местных анестетиков
Скомпрометированная гемодинамика



Блокаторы кальциевых каналов

Блокирование кальциевых каналов

Токолиз

Повышение симпатического
тонуса за счёт барорецепторов

Понижение тонуса
гладкой стенки
сосудов

Повышение ЧСС

Вазодилатация

Коррекция
артериальной гипотонии

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**



Отек легких во время беременности

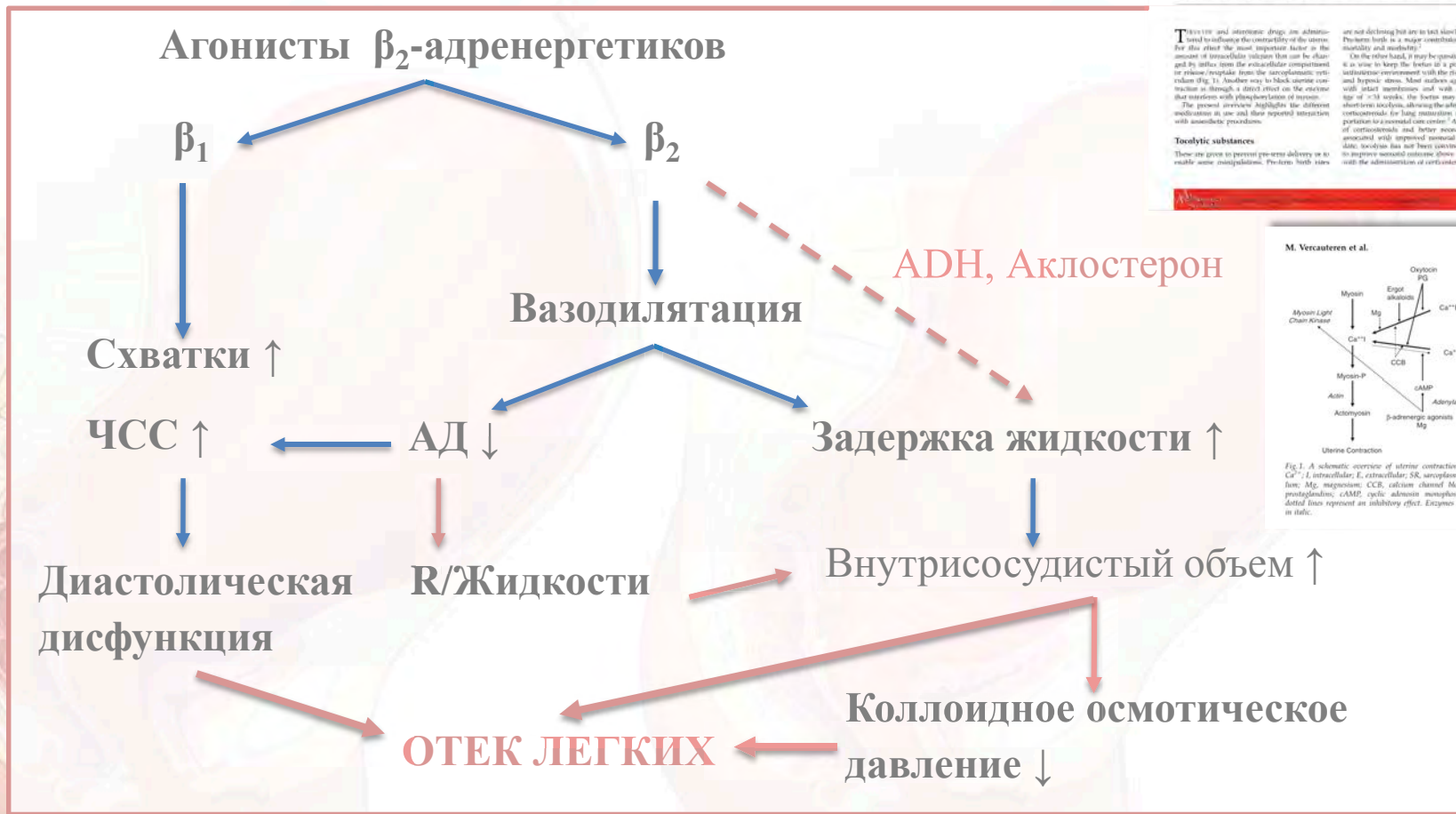
- **Задержка натрия и воды во время беременности**
- **Увеличение объема систолического выброса и ЧСС**



Токолитики и отек легких

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

Отек легких, индуцированный β_2 -адренергетиками



Anaesthesiological considerations on tocolytic and uterotonic therapy in obstetrics

M. Vercauteren¹, S. Paul², F. Serruys³, Y. Janssens⁴ and S. Alameddine⁵
¹Department of Anaesthesia, Antwerp University and University Hospital, Antwerp, Belgium; ²Department of Anaesthesia, St. Elizabeth Ziekenhuis, Leuven, Belgium; ³Department of Obstetrics and Gynaecology, Antwerp University and University Hospital, Antwerp, Belgium and ⁴Department of Anaesthesiology, University of Oulu, Oulu, Finland

Aim: Significant side effects of tocolytic and uterotonic substances may be of concern to the anaesthesiologist. Recently, new drugs have been introduced having less side effects for both the mother and the foetus.
Methods: A literature search was undertaken mainly focusing on meta-analyses, to review the possible side effects that might affect the course of anaesthesia and to suggest which precautions should be considered to prevent the occurrence of significant interactions with anaesthetic manipulation and drugs.
Results: Magnesium sulphate has a proven benefit in lowering systemic blood pressure and preventing the occurrence of eclampsia, but not as a tocolytic. Beta-adrenergic agonists are being introduced due to the availability of tocolytic options showing less side effects. Calcium channel blockers (CCB) are frequently used for rate control in atrial fibrillation. Magnesium sulphate is also used to be appreciated as an acute anticholinergic rather than a smooth muscle relaxant. During general anaesthesia, beta-2-adrenergic inhibitors are still under investigation but their

toxicity benefit is questionable mainly due to fetal side effects. Anaesthesia is considered the first choice tocolytic. With respect to tocolytic drugs, oxytocin, prostaglandins and methylglutamine may all cause serious side effects especially when combined. The cardiovascular side effects of prostaglandins and methylglutamine can be life-threatening. Both oxytocin and carbocytin have a rather low risk for maternal complications.
Conclusion: Anaesthesia and CCB are at least as effective tocolytic agents as beta-agonists but have significantly less side effects. Magnesium sulphate can cause neuromuscular blockade, especially when combined with CCB. Concerning oxytocin agents, short-acting oxytocin and bromocriptine have the least side effects in comparison with prostaglandins and methylglutamine.

Tocolytic and uterotonic drugs, an administration to enhance the contractility of the uterus. For this effect the most important factor is the amount of intracellular calcium that can be changed. It influences from the extracellular compartment to intracellular compartment via the sarcolemmal calcium channel (Fig. 1). Another way to block calcium contraction is through a direct effect on the myofibril that interaction with phosphorylation of myosin. The present review highlights the different mechanisms in use and their reported interaction with anaesthetic procedures.

Tocolytic substances
 These are given to prevent pre-term delivery or to enable some manipulations. Pre-term birth rates are not declining but are in fact slowly increasing.¹ Pre-term birth is a major contributor to perinatal mortality and morbidity.²
 On the other hand, it may be questioned whether it is wise to keep the foetus in a possibly hostile intrauterine environment with the risk of infection and hepatic stress. Most authors agree that only well-started pregnancies and with a gestational age of >31 weeks, the foetus may benefit from short-term tocolysis, allowing the administration of corticosteroids for lung maturation and/or transfusion in a neonatal care centre.³ Administration of corticosteroids and better neonatal care are associated with improved neonatal outcome. In daily practice, it has not been specifically shown to improve neonatal outcome. Thus, the decision to use the administration of corticosteroids alone⁴

M. Vercauteren et al.

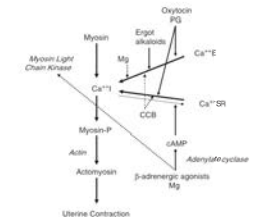


Fig. 1. A schematic overview of uterine contraction. Calcium, Ca²⁺; I, intracellular; E, extracellular; SR, sarcoplasmic reticulum; Mg, magnesium; CCB, calcium channel blocker; PG, prostaglandin; cAMP, cyclic adenosine monophosphate. The dotted lines represent an inhibitory effect. Enzymes are printed in italic.



Агонисты β_2 -адренергических рецепторов: метаболическое действие



Взаимодействие агонистов β_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



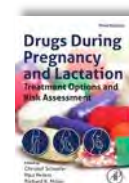
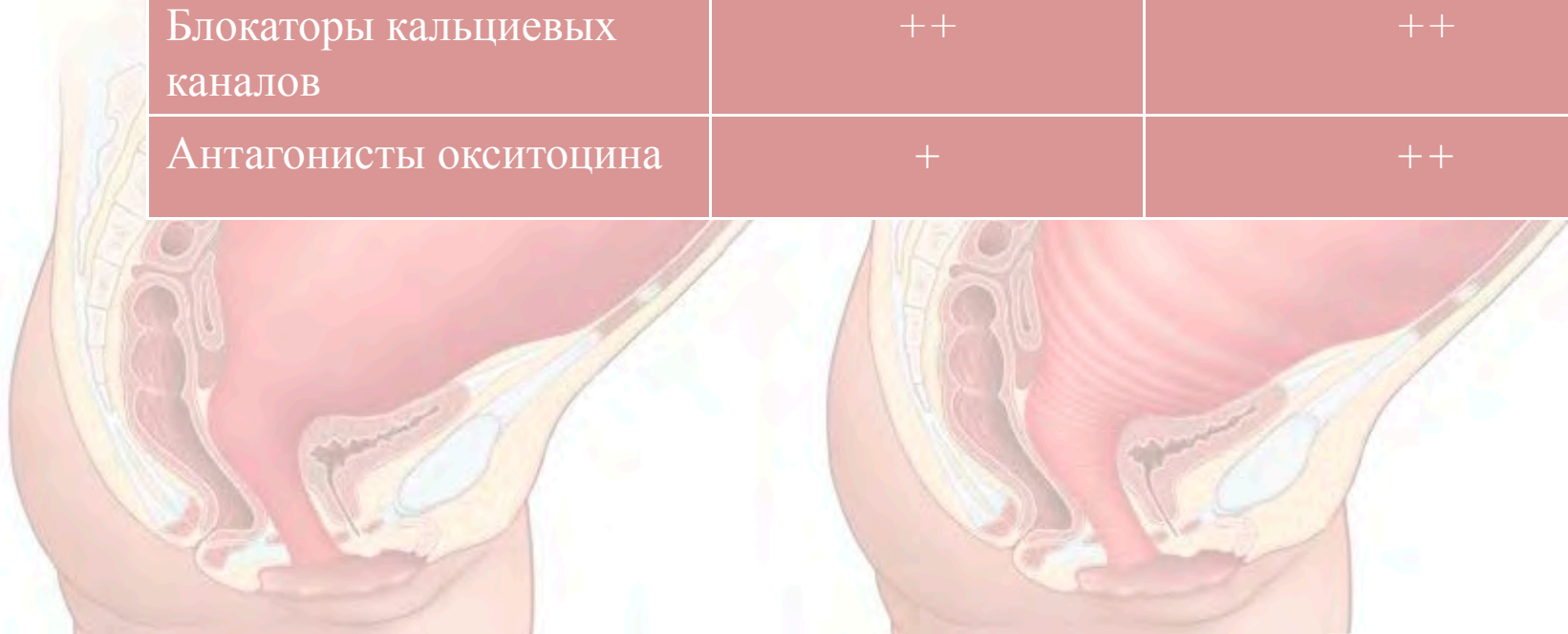
Нитроглицерин

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 2х**, 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=256)
Age (years)	30.7 (26.2-34.0)	30.2 (27.2-33.0)
Body-mass index (kg/m ²)*	23.1 (20.8-25.8)	22.8 (20.6-25.6)
White race	180/270 (82%)	184/227 (81%)
Nulliparous	160/248 (65%)	170/255 (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	49 (20%)	37 (14)
Triplet	0	1 (<1%)
PPROM at study entry	85/248 (34%)	88/255 (35%)
Previous tocolytic treatment	47/244 (19%)	61/255 (24%)
Vaginal examination at study entry	114/245 (47%)	122/255 (48%)
Dilatation (cm)†	1 (1-2)	1 (1-2)
Cervical length (mm)‡	15 (9-22)	14 (8-23)

Data are median (IQR), n (%), or n/N (%). PPRM—preterm premature rupture of membranes. *n=198 for nifedipine group and n=207 for atosiban group. †n=112 for nifedipine group and n=121 for atosiban group. ‡n=159 for nifedipine group and n=153 for atosiban group.



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

Summary
 Randomised 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.

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 ten 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 in permuted block sizes of four, with groups stratified by centre, clinicians, outcome assessors, and women were not masked to treatment group. The primary outcome was a composite of adverse perinatal outcomes, which included perinatal mortality, bronchopulmonary dysplasia, sepsis, intraventricular haemorrhage, periventricular leucomalacia, and necrotising enterocolitis. Analysis was done in all women and babies with follow-up data. The study is registered at the Dutch Clinical Trial Registry, number NTR2947.

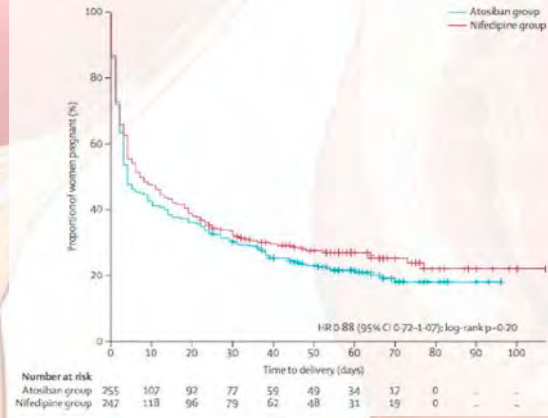
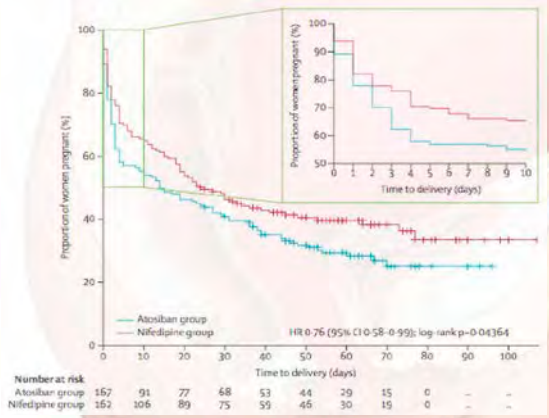
Findings
 Between July 6, 2011, and July 7, 2014, we randomly assigned 254 women to nifedipine and 256 to atosiban. Primary outcome data were available for 248 women and 297 babies in the nifedipine group and 255 women and 294 babies in the atosiban group. The primary outcome occurred in 42 babies (18%) in the nifedipine group and in 45 (15%) in the atosiban group (relative risk (RR) 0.91, 95% CI 0.61-1.37). 16 (5%) babies died in the nifedipine group and seven (2%) died in the atosiban group (RR 2.20, 95% CI 0.41-11.5); 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
 Preterm birth is associated with 50% of neonatal morbidity and 50-75% of neonatal mortality worldwide, and affects 5-13% of all pregnancies in high-income countries. Additionally, preterm birth can cause long-term physical and developmental impairment and thereby has a substantial impact on infants, parents, families, and health-care costs.^{1,2} To improve outcomes in preterm babies, women in labour before 34 weeks of gestation receive antenatal corticosteroids to enhance fetal lung maturation.³ To allow optimal effect of maternal 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 7 days.^{4,5} Several types of tocolytic drugs are used as treatment in preterm labour, including β adrenergic agonists, oxytocinase inhibitors (COX), magnesium sulphate, calcium channel blockers, and oxytocin receptor antagonists. Uncertainty remains over 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 compared with placebo,^{6,7} and their use has been largely abandoned in clinical practice due to a substantial side-effect profile. For COX inhibitors, 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, necrotising enterocolitis, and periventricular leucomalacia with administration of COX inhibitors compared with placebo.⁸⁻¹¹ For initial tocolysis, calcium-channel blockers or oxytocin antagonists for 48 h are recommended because they have the best efficacy to side-effect ratios, however it has not yet been established which drug leads to the best outcomes.¹²⁻¹⁵ Three small randomised trials comparing the calcium-channel blocker nifedipine with the oxytocin antagonist atosiban have shown contradictory results.¹⁶⁻¹⁸ One study (n=145) 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**)

β_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!

