Ондансетрон в акушерской практике: обзор литературы

Тошнота и рвота – очень частые симптомы во время беременности, наблюдающиеся у 50-80% женщин. У 0,5-2,0% беременных они имеют неукротимый характер и ассоциируются с дегидратацией. Этот симптомокомплекс получил название hyperemesis gravidarum. Тошнота и рвота также являются частыми осложнениями регионарной анестезии у пациенток, родоразрешаемых путем кесарева сечения. Среди препаратов, применяющихся для лечения тошноты и рвоты во время беременности, наиболее часто назначается современный антагонист серотониновых рецепторов 3-го типа (5-HT3) ондансетрон (Mitchell et al., 2011). В настоящем обзоре представлены основные результаты недавних исследований, посвященных изучению роли ондансетрона в акушерской практике.

Лечение тошноты и рвоты во время беременности

Целью двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования Oliveira и соавт. (2014) было сравнить эффективность ондансетрона и комбинированного препарата, содержащего доксиламин (седативный антигистаминный препарат) и пиридоксин (витамин B_6), в лечении тошноты и рвоты в период гестации. Беременных с этими симптомами рандомизировали для получения ондансетрона 4 мг или доксиламина/пиридоксина 25/12,5 мг в течение 5 дней. Первичной конечной точкой было уменьшение тошноты, оцениваемой по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Вторичные конечные точки включали уменьшение рвоты по ВАШ и количество пациенток, отмечавших седацию или запор во время лечения. В результате было установлено, что вероятность уменьшения тошноты и рвоты была значительно выше у женщин, рандомизированных на прием ондансетрона, по сравнению с пациентками, получавшими доксиламин/пиридоксин: средняя оценка тошноты снизилась на 55 vs 20 мм (p=0,019), средняя оценка рвоты – на 41 vs 17 мм соответственно (p=0,049). По частоте развития седации или запора группы терапии не различались. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что в лечении тошноты и рвоты во время беременности ондансетрон по эффективности значительно превосходит комбинацию доксиламина и пиридоксина.

В двойном слепом исследовании Abas и соавт. (2014) ондансетрон сравнивали с метоклопрамидом. Беременных с hyperemesis gravidarum (n=160) рандомизировали для получения ондансетрона 4 мг или метоклопрамида 10 мг. Препараты назначались внутривенно каждые 8 ч в течение 24 ч. Пациентки вели дневник, в котором оценивали самочувствие по 10-балльной шкале и отмечали побочные эффекты до начала лечения, затем через 8, 16 и 24 ч. Как показали результаты, по эффективности уменьшения тошноты препараты не различались (p=0,22). Тем не менее в группе ондансетрона по сравнению с группой метоклопрамида значительно реже отмечались такие побочные эффекты, как сонливость (12,5 vs 30%, p=0,01; NNT [количество пациенток, которым необходимо назначить ондансетрон для предотвращения 1 случая побочного эффекта] = 6), сухость во рту (10,0 vs 23,8%, p<0,01; NNT=8) и персистирующая кетонурия через 24 ч (12,5 vs 30%, p=0,01; NNT=6). В заключение авторы отмечают, что ондансетрон и метоклопрамид продемонстрировали сопоставимые противотошнотные и противорвотные эффекты при hyperemesis gravidarum, однако ондансетрон обладает лучшим профилем безопасности.

В других клинических испытаниях ондансетрон превосходил метоклопрамид не только по безопасности, но и по эффективности. Например, в двойном слепом рандомизированном исследовании Kashifad и соавт. (2013), в котором приняли участие 83 беременных с hyperemesis gravidarum, на протяжении 14 дней лечения ондансетрон уменьшал частоту тяжелой рвоты значительно эффективнее, чем метоклопрамид (p=0,042).

Ондансетрон при кесаревом сечении

Тошнота и рвота наблюдаются у 80% беременных, родоразрешаемых путем кесарева сечения под регионарной (спинальной или эпидуральной) анестезией. На развитие этих симптомов влияют различные факторы: психогенный стресс, сама операция, тракция висцеральной брюшины, некорригированная гипотензия, назначение опиоидных аналгетиков и утеротоников. Для контроля интраоперационных тошноты и рвоты применяются кортикостероиды и антиэметические препараты.

В проспективном двойном слепом рандомизированном исследовании Demirhan и соавт. (2013) сравнивали влияние ондансетрона, дексаметазона и комбинации этих препаратов на частоту послеоперационных тошноты и рвоты у женщин, родоразрешаемых путем кесарева сечения под спинальной анестезией. Пациенткам (n=86) назначали ондансетрон 4 мг (n=29), дексаметазон 8 мг (n=29) или их комбинацию (n=28) внутривенно в пределах 1-2 мин после наложения зажимов на пуповину. По частоте тошноты и рвоты группы не различались, однако наблюдалась тенденция к более высокой эффективности ондансетрона: эти симптомы отсутствовали у 86,2% женщин группы ондансетрона, 72,5% участниц группы дексаметазона и у 64,3% пациенток группы комбинированной терапии.

При родах путем кесарева сечения под регионарной анестезией тошнота и рвота также могут быть обусловлены интратекальным введением опиодов. В проспективном рандомизированном исследовании Imeh и соавт. (2014) сравнивали эффективность добавления ондансетрона к дексаметазону в лечении тошноты и рвоты после интратекальной инъекции морфина. Беременных в возрасте от 18 до 40 лет (n=108), которых планировалось родоразрешать путем кесарева сечения, рандомизировали на две равные группы для получения дексаметазона 8 мг в монотерапии или в комбинации с ондансетроном 4 мг внутривенно. В составе регионарной анестезии применяли гипербарический бупивакаин 0,5% и морфин 0,2 мг. Первичной конечной точкой была частота операционной тошноты и рвоты на протяжении 24 ч после операции. Результаты исследования продемонстрировали значительное преимущество комбинированного лечения: тошнота и рвота наблюдались у 37% пациенток группы монотерапии дексаметазоном и только у 9,3% женщин, дополнительно получавших ондансетрон.

Как уже указывалось, одним из основных факторов, обусловливающих появление тошноты и рвоты после эпидуральной или спинальной анестезии, является артериальная гипотензия, развивающаяся в 50-80% случаев. Однако главная опасность этого осложнения состоит не в эметогенном действии, а в риске неблагоприятных неонатальных исходах, таких как апноэ. Для купирования гипотензии могут применяться вазопрессоры, такие как адреналин и фенилэфрин. Тем не менее эти препараты имеют широкий спектр побочных эффектов и противопоказаний и по классификации FDA оба относятся к категории C при использовании во время беременности. По этой причине большой интерес представляют результаты применения ондансетрона (категория B) в комбинации с кристаллоидами для коррекции артериальной гипотензии.

В 2012 году Sahoo и соавт. установили, что предварительная нагрузка (preloading) кристаллоидами (20 мл/кг) с последующим внутривенным введением ондансетрона 4 мг перед субарахноидальной блокадой снижает частоту гипотензии и потребность в назначении вазопрессоров у женщин, родоразрешаемых путем кесарева сечения. Однако в последующем было продемонстрировано, что быстрое введение кристаллоидов после спинальной анестезии (coloading) является более эффективным в отношении коррекции гипотензии, снижении потребности в вазопрессорах и не оказывает негативного влияния на новорожденных.

В исследовании Wang и соавт. беременных (n=66), которым планировалось кесарево сечение, рандомизировали на две группы. За 5 мин до спинальной анестезии пациенткам основной группы внутривенно вводили ондансетрон 4 мг, участницам контрольной группы – физиологический раствор 5 мл. После анестезии осуществляли быструю (в течение 10 мин) инфузию подогретого раствора лактата Рингера с помощью инфузомата. После получения дозы 10 мл/кг скорость инфузии уменьшали до минимальной для поддержания вены в раскрытом состоянии. Артериальное давление и частоту сердечных сокращений у матери определяли каждые 2 мин на протяжении 30 мин. В результате назначение ондансетрона позволило значительно сократить частоту гипотензии и тошноты по сравнению с плацебо (p=0,011 и p=0,004 соответственно). Кроме того, применение ондансетрона ассоциировалось с улучшением кислотно-основного состояния пупочной крови и уменьшением потребления вазоконстрикторов (p=0,029). Таким образом, премедикация ондансетроном в сочетании с быстрой инфузией кристаллоидов после спинальной анестезии позволяет значительно сократить частоту артериальной гипотензии у матери во время кесарева сечения и снизить потребность в вазоконстрикторах. Важным преимуществом ондансетрона является его безопасность для матери и плода, в то время как вазоконстрикторы могут негативно влиять на маточный и плацентарный кровоток.

Безопасность

Pasternak и соавт. (2013) провели масштабный анализ, охвативший 608 тыс. беременностей. Назначение ондансетрона во время беременности не ассоциировалось с повышенным риском спонтанного аборта. Частота этого неблагоприятного исхода составила 1,1 vs 3,7% у женщин, получавших или не получавших препарат в период с 7-й по 12-ю неделю (относительный риск [ОР] 0,49), и 1,0 vs 2,1% в период с 13-й по 22-ю неделю соответственно (ОР 0,60). Кроме того, ондансетрон не повышал риск мертворождения (0,3% у получавших vs 0,45 у не получавших препарат; ОР 0,42), значимых врожденных пороков (2,9 vs 2,9%; ОР 1,12), преждевременных родов (6,2 vs 5,2%; ОР 0,90), рождения ребенка с низкой массой тела (4,1 vs 3,7%; ОР 0,76) и гипотрофии новорожденного (10,4 vs 9,2%; ОР 1,13). Таким образом, назначение ондансетрона во время беременности не несет каких-либо серьезных рисков для плода.

Результаты приведенных исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности назначаемого перорально или внутривенно ондансетрона, для профилактики и лечения тошноты и рвоты во время беременности и при родоразрешении путем кесарева сечения под регионарной анестезией. В последнем случае дополнительным преимуществом ондансетрона является снижение риска артериальной гипотензии и потребности в вазопрессорах. Безопасность использования препарата в период гестации подтверждается результатами анализа, включившего более 600 тыс. беременностей, а также присвоением ему категории B по классификации FDA. По сравнению с другими антиэметиками, применяющимися в акушерской практике, такими как доксиламин или метоклопрамид, ондансетрон обеспечивает сопоставимую или более высокую эффективность в отношении тошноты и рвоты при лучшей безопасности лечения.

Подготовил ***Алексей Терещенко***