



ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ ТОКОЛИТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

М.К. Кабисашвили, П.В. Буданов, Ю.И. Толкач

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии

Лечебный факультет

г. Москва

Преждевременные роды (ПР) по-прежнему остаются важной проблемой в акушерстве, несмотря на усовершенствование методов диагностики и лечения. Использование токолитических препаратов, не уменьшают частоту преждевременных родов, они тормозят сократительную активность миометрия, способствуют пролонгированию беременности, позволяют провести профилактику респираторного дистресс-синдрома и перевести беременную в специализированные центры. β -миметики пролонгируют беременность в течение 48ч, но не снижают неблагоприятных неонатальных исходов. Сульфат магния является спорным для токолиза. Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин) обладает более выраженным токолитическим эффектом, с меньшими побочными реакциями у матери и плода. Индометацин является эффективным токолитиком. Препарат применяется до 32 недель гестации.

Ключевые слова: преждевременные роды, токолиз, β_2 -адреномиметики, сульфат магния, блокаторы кальциевых каналов, нестероидные противовоспалительные средство.

Несмотря на интенсивное развитие за последнее время практического акушерства и перинатологии, до сих пор главной проблемой остается проблема преждевременных родов. По данным ВОЗ, термином «преждевременные роды» называют рождение ребенка с 22-х по 37-ю полных недель беременности. Преждевременные роды (ПР) являются одной из основных проблем здравоохранения во всем мире: 9—12% детей рождаются преждевременно. ПР способствует перинатальной смертности и заболеваемости, частые госпитализации в детском возрасте, 50% неврологических заболеваний, в том числе ДЦП, нарушений зрения (вплоть до слепоты), слуха (вплоть до глухоты), тяжелые хронические заболевания легких [1].

ПР являются мультифакторной патологией. Факторами риска преждевременных родов являются: низкий социально-экономический уровень жизни, возраст — младше 18 и старше 35 лет, низкий вес при беременности, курение, употребление наркотиков, невынашивание беременности различной этиологии в анамнезе и в течение настоящей беременности, истмико-цервикальная недостаточность, хирургическое вмешательство на матке и на шейке матки, многоплодная беременность наступившая после вспомогательных репродуктивных технологии, внутриутробная инфекция, преждевременная отслойка плаценты, аномалии матки:

миома, седловидная, двурогая матка; заболевания сердца (пороки), легких, гипертиреоз, анемия, инфекция мочевыводящих систем; генетические факторы: гены цитокинов, модулирующих иммунный ответ, гены металлопротеиназ и генов свертывания крови и фибринолиза могут оказать существенное участие в развитии ПР [2—4].

В настоящее время критериями угрозы ПР относятся тянущие боли внизу живота и пояснице, ощущение давления в области влагалища и промежности, кровянистые выделения из половых путей, укорочение шейки матки.

Диагностика ПР основано на жалобах беременной, оценке сократительной активности матки по данным кардиотокографии, состояние шейки матки при влагалищном исследовании, ультразвуковая цервикометрия, проведение теста Aktim Partus (определение фосфорилированной формы протеина-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста — ПСИФР-1), цервикальный стрессовый тест.

Учитывая широкий спектр современных методов диагностики преждевременных родов, на сегодняшний день дискуссионным и важным вопросом является выбор токолитической терапии.

В настоящее время известные и активно применяемые токолитический препарат β -миметики (гексопреналин сульфат) имеют достаточно широкий





спектр противопоказаний и нежелательных побочных эффектов на организм матери и плода. При использовании β -адреномиметиков из побочных эффектов со стороны матери отмечаются: тошнота, головная боль, гипокалиемия, повышение уровня глюкозы в крови пациенток, боль в груди, аритмия, психические возбуждения, тахикардия, изменение ЭКГ, отек легких, ишемия миокарда. Со стороны плода — тахикардия, гипогликемия, гипокальциемия, гипербилирубинемия, гипотензия и возможно внутрижелудочковое кровоизлияние [5—7].

Механизм действия сульфата магния, показывающий влияние магния на сокращение матки, до конца не выяснен. Считают, что магний влияет на процесс взаимодействия агонистов с рецепторами, на ионную проницаемость плазматической мембраны миоцитов, модулирует внутриклеточную сигнализацию. Воздействие на активированную легкую цепь миозин-киназы приводит к снижению сокращения миометрия. Несмотря на это, сульфат магния не обладает явным токолитическим эффектом и использование его в качестве токолитика не рекомендуется [8; 9].

Для лечения угрозы ПР, особенно в странах Европы и США, широко применяются блокаторы кальциевых каналов (нифедипин) с менее выраженными побочными действиями со стороны матери и плода и явными токолитическими эффектами. Осложнениями применения блокаторов кальциевых каналов являются: снижение АД, тошнота, головная боль, чувство жара со стороны матери [10; 11].

Для подавления маточных сокращений при угрозе ПР используется также индометацин из группы НПВС. Применение индометацина более 32 недель имеет риск сужения *d. arteriosis*; его применение ограничено сроком 32 недель. По результатам отдельных наблюдений за детьми, получившими индометацин внутриутробно, не выявило каких-либо серьезных последствий [12].

Пациенты и методы. Клиническое исследование проведено у 40 беременных с угрозой преждевременных родов между 24 и 34 неделями беременности. I группа женщин получала нифедипин 10 мг 4 раза в день, II группа — нифедипин в комплексе с индометацином суппозитории 100 мг per rectum на ночь в течение 5 дней, III группа — гексопреналин (гинипрал) в дозе от 750 мкг

до 1500 мкг в сутки, IV группа — магния сульфат 25% 10—20 мл внутривенно. При выраженных структурных изменениях шейки матки с разгружающей целью вводили акушерский пессарий после санации влагалища. До начала лечения у 30 (75%) пациенток отмечали тянущие боли внизу живота. Матка при осмотре была возбудима, что подтверждалось результатами кардиотокографии (КТГ) и УЗИ.

Результаты исследования их обсуждения. При изучении данных анамнеза и течения беременности у всех групп беременных ($n = 40$) были выявлены различные факторы, приводящие к угрозе ПР. У 35 (87,5%) обследованных отмечена генитальная инфекция, у 20 (50%) — один и более аборт в анамнезе, у 10 (25%) — привычное невынашивание в анамнезе. Гиперандрогения различного генеза отмечена у 15 (37,5%).

По данным УЗИ гипертонус миометрия выявлен у 30 (75%) женщин. Регулярная родовая деятельность развилась у одной пациентки в III группе на сроке 26—27 недель. По данным влагалищного исследования у 15 (37,5%) наблюдалось укорочение и размягчение шейки матки, не характерное для срока гестации.

Критериями эффективности терапии являлись жалобы беременных, результаты КТГ и УЗИ через 7 дней после начала терапии. Уже на 2—3-й день отмечались субъективные улучшения состояния, уменьшение болей и снижение возбудимости матки. В I-й и II-й группе отмечался более выраженный эффект, который подтверждался данными УЗИ (тонус) и состоянием шейки матки. По данным УЗИ-исследования не наблюдалось маловодие или патологии плода, после лечения индометацином.

Во I-й и II-й группе беременных, принимавших нифедипин побочные эффекты выявлялись реже и носили адаптационный характер. Ни в одном случае применения нифедипина не вызывало гипотензивных реакций. В III-й группе беременных, принимавших гексопреналин сульфат, отмечались: тахикардия, тремор, снижение артериального давления, слабость, покраснение кожи. В IV-й группе беременных прием сульфата магния был неэффективным в лечении угрозы ПР. Частыми жалобами являлись: головная боль, головокружение, снижение АД, приливы крови к лицу, слабость.



Заключение: применение нифедипина показало наиболее высокую эффективность при угрозе преждевременных родов, меньшую частоту неблагоприятных эффектов по сравнению с лечением гексопреналина сульфатом или сульфатом магния. Нифедипин в сочетании с индометацином обладает большей эффективностью при истмико-цервикальной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nancy C.C. Preterm birth in multiple pregnancy: a glimmer of hope? *Lancet*. Vol. 382. Iss. 9901. 19—25 Oct. 2013. P. 1314—1315.
2. FAQ 087. By the American College of Obstetricians and Gynecologists. Jul. 2014.
3. Roberto Romero, Digna R. Velez, Juan Pedro Kusanovic, Sonia S. Hassan, Shali Mazaki-Tovi, Edi Vaisbuch, Chong Jai Kim, Tinnakorn Chaiworapongsa, Brad Pearce, Lara A. Friel, Jacqueline Bartlett, Madan Kumar Anant, Benjamin A. Salisbury, Gerald F. Vovis, Min Seob Lee, Ricardo Gomez, Ernesto Behnke, Enrique Oyarzun, Gerard Tromp, Scott M. Williams, and Ramkumar Menon, Identification of Fetal and Maternal Single Nucleotide Polymorphisms in Candidate Genes That Predispose to Spontaneous Preterm Labor with Intact Membranes. *J Obstet Gynecol*. May 2010; 202(5): 431. e1—431.34.
4. Robert L. Goldenberg, John C. Hauth, William W. Andrews, Intrauterine Infection and Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2000; 342:1500—1507.
5. Панина О.Б., Коваленко А.Е., Сичинава Л.Г., Клименко П.А., Алексеенкова М.В., Евтеев В.Б., Дал-

лакян М.Г. Вопросы гинекологии, акушерство и перинатологии. 2012. 11(3):26—30.

6. Mayer M1, Minichmayr A, Klement F, Hroncek K, Wertaschnigg D, Arzt W, Wiesinger-Eidenberger G, Lechner E. Tocolysis with the β -2-sympathomimetic hexoprenaline increases occurrence of infantile haemangioma in preterm infants. *Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Mar; 98(2): F108—11.

7. Nakajima Y, Masaoka N. Evaluation of creatine kinase, lactate dehydrogenase, and amylase concentrations in umbilical blood of preterm infants after long-term tocolysis. *Obstet Gynecol Int*. 2014;2014:278379.

8. Grimes, David A., Nanda, Kavita. Magnesium Sulfate Tocolysis: Time to Quit // *Obstetrics & Gynecology*: 2006. Vol. 108. Issue 4. pp. 986—989.

9. Sherwin CM1, Balch A, Campbell SC, Fredrickson J, Clark EA, Varner M, Stockmann C, Korgenski EK, Bonkowsky JL, Spigarelli MG. Maternal magnesium sulphate exposure predicts neonatal magnesium blood concentrations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Apr; 114(4):318—22.

10. Dhawle A. Nifedipine versus nitroglycerin for acute tocolysis in preterm labour: a randomised controlled trial. *J Obstet Gynecol*. 2013 Mar;2(1):61—66.

11. Flenady VI, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Translating Research Into Practice (TRIP) Centre, Mater Research Institute — The University of Queensland Australia Jun 2014.*

PRETERM LABOR: COMPARATIVE EFFICIENCY OF MODERN TOCOLYTIC DRUGS

M.K. Kabisashvili, P.V. Budanov, J.I. Tolkach

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Chair of obstetrics, gynecology and perinatology
Moscow*

Preterm labor (PL) still remains as a major problem in obstetrics, despite the improvement of methods of diagnosis and treatment. The use of tocolytic drugs do not reduce the frequency of preterm labor, they inhibit the contractile activity of the myometrium, contribute to prolong the pregnancy, allow to prevent respiratory distress syndrome and transfer the pregnant woman to specialized centres. β -mimetics are able to prolong the pregnancy within 48h, but they do not reduce adverse neonatal outcomes. Magnesium sulfate is controversial for tocolysis. Calcium channel blockers (nifedipine) has a more pronounced effect of tocolytic, with less side-effects for mother and the fetus. Indomethacin is an effective tocolytic agent. It can be used up to 32 weeks of gestation.

Key words: preterm labor, tocolysis, β_2 -agonists, magnesium sulfate, calcium channel blockers.



**REFERENCES**

1. Nancy C.C. Preterm birth in multiple pregnancy: a glimmer of hope? *Lancet*, vol. 382, iss. 9901, 19—25 Oct. 2013, pp. 1314—1315.
2. FAQ 087. *By the American College of Obstetricians and Gynecologists*. Jul. 2014.
3. Roberto Romero, Digna R. Velez, Juan Pedro Kusanovic, Sonia S. Hassan, Shali Mazaki-Tovi, Edi Vaisbuch, Chong Jai Kim, Tinnakorn Chaiworapongsa, Brad Pearce, Lara A. Friel, Jacqueline Bartlett, Madan Kumar Anant, Benjamin A. Salisbury, Gerald F. Vovis, Min Seob Lee, Ricardo Gomez, Ernesto Behnke, Enrique Oyarzun, Gerard Tromp, Scott M. Williams, and Ramkumar Menon, Identification of Fetal and Maternal Single Nucleotide Polymorphisms in Candidate Genes That Predispose to Spontaneous Preterm Labor with Intact Membranes. *J Obstet Gynecol*. May 2010; 202(5):431. e1-431.34.
4. Robert L. Goldenberg, John C. Hauth, William W. Andrews, Intrauterine Infection and Preterm Delivery. *N Engl J Med* 2000; 342:1500—1507.
5. Panina O.B., Kovalenko A.E., Sichinava L.G., Klimenko P.A., Alekseenkova M.V., Evteev V.B., Dallakyan M.G. *Voprosy ginekologii, akusherstvo i perinatologii*, 2012, 11(3):26—30.
6. Mayer M1, Minichmayr A, Klement F, Hroncek K, Wertaschnigg D, Arzt W, Wiesinger-Eidenberger G, Lechner E. Tocolysis with the β -2-sympathomimetic hexoprenaline increases occurrence of infantile haemangioma in preterm infants. *Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Mar; 98(2): F108—11.
7. Nakajima Y, Masaoka N. Evaluation of creatine kinase, lactate dehydrogenase, and amylase concentrations in umbilical blood of preterm infants after long-term tocolysis. *Obstet Gynecol Int*. 2014;2014:278379.
8. Grimes, David A., Nanda, Kavita. Magnesium Sulfate Tocolysis: Time to Quit. *Obstetrics & Gynecology*, 2006, vol. 108, issue 4, pp. 986—989.
9. Sherwin CM1, Balch A, Campbell SC, Fredrickson J, Clark EA, Varner M, Stockmann C, Korgenski EK, Bonkowsky JL, Spigarelli MG. Maternal magnesium sulphate exposure predicts neonatal magnesium blood concentrations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Apr; 114(4):318—22.
10. Dhawle A. Nifedipine versus nitroglycerin for acute tocolysis in preterm labour: a randomised controlled trial. *J Obstet Gynecol*. 2013 Mar;2(1):61—66.
11. Flenady V1, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, Stock OM, Murray L, Jardine LA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. Translating Research Into Practice (TRIP) Centre, Mater Research Institute — The University of Queensland Australia Jun 2014.