

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИЛДРОНАТА В ТЕРАПИИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

И.С. Николаева

Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск

Милдронат усиливает действие гинипрала. Совместное применение позволяет снизить дозу β 2-адреномиметика в терапии угрожающих преждевременных родов в 2 раза.

Ключевые слова: угрожающие преждевременные роды, сократительная деятельность матки, гинипрал, милдронат, адреномиметик.

Актуальность. Установлено, что угрожающие преждевременные роды (УПР) протекают на фоне нарушения адренергического механизма [1, 2, 4, 5, 7]. С момента открытия эндогенного сенситизатора β -адренорецепторов (ЭСБАР) выдвигалось предположение о возможности клинического применения его аналогов для лечения состояний, связанных с низкой эффективностью данного механизма. Таким аналогом является блокатор окисления жирных кислот – милдронат, или 3-(2,2,2-триметилгидроэнон) пропионата дигидротат. Циркиным В.И. и соавт. в экспериментах с гладкомышечными объектами в 2002 г. было показано, что милдронат повышает способность адреналина оказывать релаксирующий эффект, реализуемый за счет активации β 2-АР. Направленность сенситизирующего действия подтверждается наличием данного эффекта в случаях с гладкими мышцами тех органов, где представлены β 2-АР (трахея, миоэпителий, коронарные артерии), и отсутствием – в опытах с миокардом β 1-АР. С учетом данных о наличии в организме человека и животных ЭСБАР прямого действия, наиболее вероятными компонентами которого являются гистидин, триптофан и тирозин, полученные результаты исследования (по аналогии) позволили рассматривать милдронат как экзогенный β -адреносенситизатор прямого действия. В акушерской практике данный препарат нашел применение в терапии аномалии родовой деятельности и плацентарной недостаточности [3, 5, 6].

На основании вышеизложенного мы предположили, что использование милдроната – экзогенного β -адреносенситизатора позволит усилить действие β -адреномиметиков и тем самым снизить дозу используемого препарата и в конечном результате уменьшить количество побочных эффектов. Действие β -адреномиметиков осуществляется через β -АР, стимуляция которых приводит к расслаблению мускулатуры матки, сосудов, кишечника. Наличие β -АР в других органах (в частности, в сердце) определяет частоту тяжести побочных действий β -миметиков. По данным некоторых авторов частота тяжелых осложнений наблюдается с частотой: 1 случай на 20 назначений.

Целью нашей работы явилось изучить β 2-сенситизирующее действие милдроната опосредованно влиять на сократительную деятельность матки путем усиления действия β -адреномиметика.

В данном исследовании участвовало 30 беременных женщин с признаками УПР на сроке 32–36 недель гестации ($34,2 \pm 1,7$ недель беременности). Все пациентки находились на стационарном лечении в отделении патологии беременных в связи с УПР. Все женщины дали письменное согласие на участие в исследовании. Беременным с целью лечения УПР проводилась инфузия гинипрала. Исследуемые были разделены на 2 группы по 15 человек в каждой. Первой группе лечение проводилось гинипралом в/в капельно в дозировке 25 мкг (терапевтическая доза) в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия. Второй группе – инфузия гинипрала в дозировке 12,5 мкг ($\frac{1}{2}$ терапевтической дозы) в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия. На протяжении всей инфузии проводился непрерывный мониторинг СДМ (в течение 1–1,5 часа). Второй группе на фоне инфузии гинипрала в течение 30–40 минут в/в струйно вводился болюсно милдронат 5 мл.

Диагноз УПР выставлялся на основании показателей СДМ, данных колостротограммы, состояния шейки матки, субъективных жалоб. У всех беременных выяснялись субъективные ощущения и жалобы во время инфузии гинипрала. Обе группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст в группах составил $25,2 \pm 3,0$ и $26,1 \pm 2,8$ лет соответственно), социальному статусу, уровню образования, паритету, структуре экстрагенитальной и гинекологической патологии. Первобеременных в исследовании участвовало 60 % (18 беременных), повторнобеременных первородящих 20 % (6 беременных), повторнородящих 20 % (6 беременных). Прерывания беременности в анамнезе у женщин данной группы было в 26,6 % случаев (у 8 женщин), причем осложнения после медицинских абортов встречались почти в каждом втором случае. Самопроизвольные прерывания беременности отмечены у 4 женщин. В 69,5 % случаев в данной группе встречалась экстрагени-

Проблемы здравоохранения

тальная патология: в 67 % – анемия легкой степени, в 36 % случаев – заболевания сердечно-сосудистой системы, в 22 % – заболевания желудочно-кишечного тракта, в 18 % – заболевания мочеполового тракта. В структуре гинекологической патологии преобладают – эрозия шейки матки (в 47 % случаев), бесплодие в анамнезе (11,3 %), воспалительные заболевания органов малого таза в 43 % случаев. Всего гинекологическая патология встречается в 57 % случаев. Микстинфекция в данной группе встречается в 28,3 % случаев. Наиболее часто беременность протекала на фоне бактериального вагиноза и кандидоза (42 и 31 % соответственно).

При поступлении в стационар беременные предъявляли жалобы на боли внизу живота в 82 % случаев, периодическое тонизирование матки нерегулярного характера (73,5 %), регулярные схваткообразные боли (28 %). У всех исследуемых при оценке СДМ зафиксированы частые «малые» и «большие» волны. Результат молозивного теста в 87 % показал наличие УПР. Состояние шейки матки оценивалось по 4 признакам: консистенция, длина влажной части, проходимость церви-

кального канала, положение. Средний балл составил $5,8 \pm 1,2$ балла (максимальный балл 8).

Женщины I группы на фоне инфузии гинипрала в 73 % отмечали чувство тревоги, головокружение – в 26,6 %, учащенное сердцебиение – в 86 % случаев, головная боль – в 13,3 %. У 4 женщин на фоне проводимой инфузии отмечалась тошнота. Во II группе достоверно реже отмечены побочные эффекты (табл. 1).

В I группе при мониторинге СДМ (табл. 2) в течение 30 минут отмечено «больших» волн $4,3 \pm 0,5$, «малых» волн – $3,7 \pm 2,0$. В последующие 30 минут количество «больших» волн достоверно уменьшилось – $2,3 \pm 0,3$ (при $p < 0,05$), количество «малых» волн – $3,3 \pm 1,3$ (отличия статистически не значимы).

Во II группе в течение 30 минут при мониторинге СДМ отмечено «больших» волн $4,5 \pm 0,7$, «малых» волн – $4,2 \pm 1,5$. Эти данные достоверно не отличимы от I группы. После введения милдроната 5,0 на фоне продолжающейся инфузии гинипрала 12,5 мкг количество «больших» и «малых» волн достоверно уменьшилось – $1,4 \pm 0,5$ и $1,5 \pm 0,3$ соответственно (при $p < 0,05$). Количество

Таблица 1

Частота побочных эффектов

Побочные эффекты	I группа (n = 15)	II группа (n = 15)
Со стороны ЦНС и периферической нервной системы		
Головная боль	13,3 % (2)	–
Легкий тремор пальцев	66,7 % (10)*	20 % (3)
Головокружение	26,6 % (3)*	6,6 % (1)
Тревожность	73 % (11)*	20 % (3)
Со стороны сердечно-сосудистой системы		
Тахикардия у матери	53,3 % (8)*	13,3 % (2)
Артериальная гипотензия (преимущественно диастолическая)	6,6 % (1)	–
Кардиалгии	33,3 % (5)*	6,6 % (1)
Со стороны пищеварительной системы		
Тошнота	26,6 % (4)	–
Аллергические реакции		
Затруднение дыхания	6,6 % (1)	–
Кожные проявления (гиперемия)	13,3 % (2)*	6,6 % (1)

* Достоверные отличия между 1 и 2 группой ($p < 0,05$).

Таблица 2

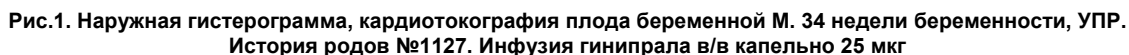
Мониторинг СДМ

	I группа (n = 15)	II группа (n = 15)
30 минут инфузии		
«Большие» волны	$4,3 \pm 0,5^*$	$4,5 \pm 0,7^*$
«Малые» волны	$3,7 \pm 2^*$	$4,2 \pm 1,5^*$
30 минут инфузии, болюсное введение милдроната 5,0 в/в во второй группе		
«Большие» волны	$2,3 \pm 0,3^{**}$	$1,4 \pm 0,5$
«Малые» волны	$3,3 \pm 1,3^{**}$	$1,5 \pm 0,3$

* Достоверные отличия между данными в первые 30 минут и последующими 30 минутами инфузии гинипрала в первой и второй группах.

** Достоверные отличия между первой и второй группой в последующие 30 минут инфузии гинипрала и после болюсного введения милдроната 5,0 во второй группе ($p < 0,05$).

В 13.20 начата в/в инфузия гинипрала 25 мкг в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия. Проводился мониторинг СДМ. Беременная отмечала тошноту, учащение сердцебиения, боли в области сердца. По наружной гистерографии (рис. 1)



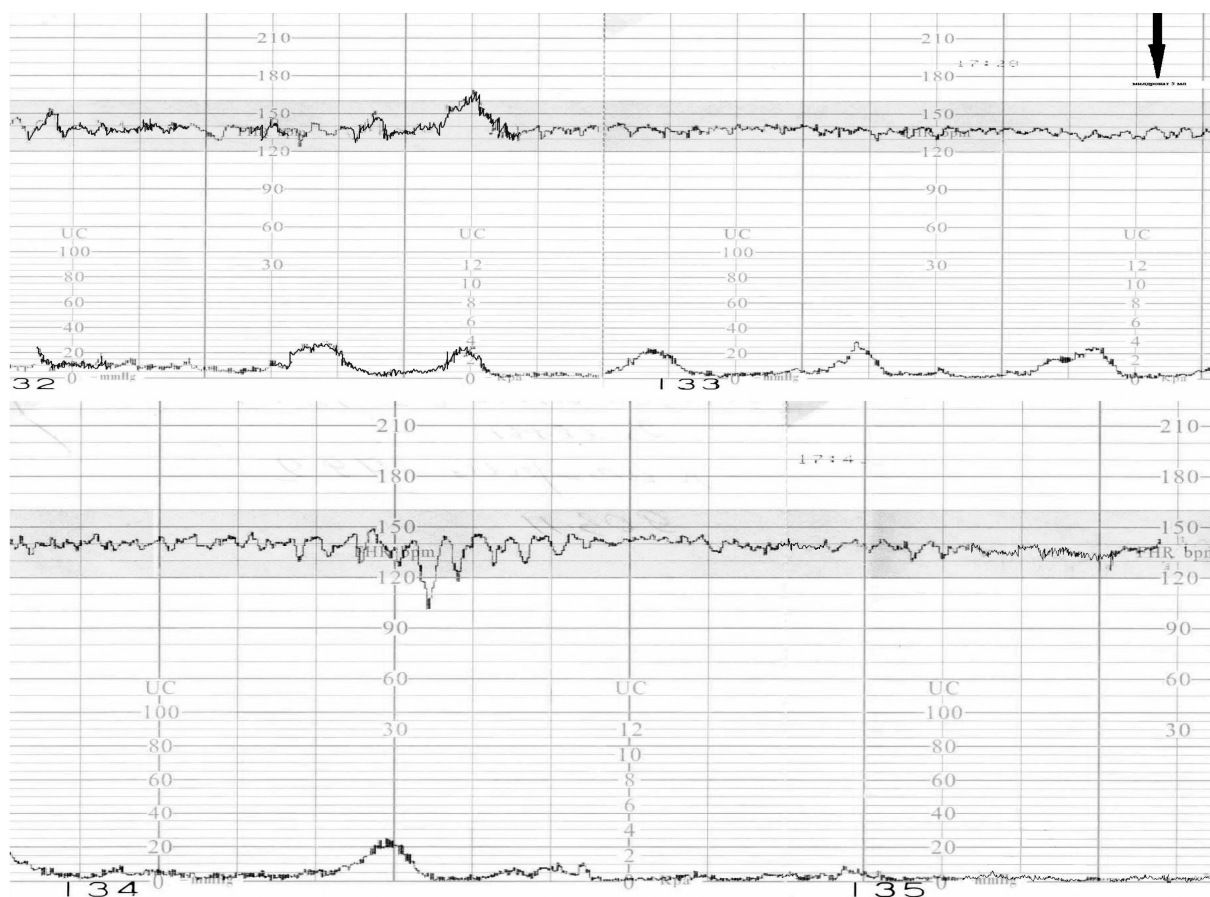


Рис. 2. Наружная гистерограммa, кардиотокография плода беременной Н. 34 недели беременности, УПР. История родов № 792. Инфузия гинипрала в/в капельно 12,5 мкг, болюсное введение милдроната 5,0

фиксируются «малые» и «большие» волны регулярного характера за 20 минут. Общая инфузия гинипрала составила 6 часов. Объективно через 2,5 часа инфузии «большие» волны 1 за 20 минут, «малые» волны 1 за 20 минут. Субъективно – беременная стала отмечать уменьшение болей внизу живота. В связи с жалобами на побочные эффекты гинипрала вводился веропамил 40 мг в/в струйно. При повторном влагалищном исследовании шейка матки без положительной динамики. Беременная родоразрешена в плановом порядке путем операции «кесарево сечение» на сроке 39 недель, в связи с дистрофическими изменениями на глазном дне, миопией высокой степени. Родился живой доношенный мальчик массой 3380 г, длиной 52 см, по шкале Апгар 7–8 баллов.

Беременная Н. (история родов № 792), 25 лет, первобеременная первородящая. Срок беременности на момент исследования составил 34 недели. Поступила в отделение патологии беременности с жалобами на тянущие боли нерегулярного характера внизу живота и пояснице в течение двух дней. При влагалищном исследовании шейка матки – зрелая (7 баллов). При исследовании СДМ фиксировались «малые» и «большие» волны. Данные мольозивного теста – есть угроза.

В 11.00 начата в/в инфузия гинипрала 12,5 мкг

(½ терапевтической дозы) в 400 мл изотонического раствора хлорида натрия. Проводился мониторинг СДМ. На протяжении трех часов проводилась инфузионная терапия гинипрала. Побочных эффектов от введения гинипрала не отмечалось. По наружной гистерографии (рис. 2) фиксировались «малые»(2) и «большие»(4) волны регулярного характера за 20 минут. В 16.00 на фоне продолжающейся инфузии гинипрала в/в струйно введен милдронат 5 мл. Объективно «большие» волны 1 за 20 минут, «малые» волны отсутствовали. Субъективно – беременная стала отмечать уменьшение болей внизу живота. Общая инфузия препаратов составила 6 часов. При повторном влагалищном исследовании шейка матки без динамики. Роды у беременной произошли на сроке 38 недель. Родился живой доношенный мальчик массой 3050 г, длиной 50 см, по шкале Апгар 8 баллов.

Выводы. Таким образом, клиническое исследование подтверждает действие милдроната как селективного β2-адреносенсибилизатора. Милдронат усилил действие β2-адреномиметика – гинипрала. Причем гинипрал использовался в дозировке 12,5 мкг (½ терапевтической дозы). В результате достигнут такой же ожидаемый результат, как при инфузии гинипрала в терапевтической дозе 25 мкг – достоверное снижение СДМ. Предложенная схема

позволяет уменьшить дозу β_2 -адреномиметика в 2 раза, соответственно уменьшить побочные эффекты от приема гинипрала.

Литература

1. Абрамченко, В.В. Пролонгирование эффекта β -адреномиметиков (гинипрала) в сочетании с комплексом унитиола-аскорбиновая кислота / В.В. Абрамченко, Е.В. Костюшов, Н.Р. Данилова // Проблемы репродукции. – 2001. – Т. 7, № 4. – С. 51–52.
2. Гусева, Е.В. β -адренореактивность эритроцитов женщин при нормальных и осложненных родах / Е.В. Гусева, С.А. Дворянский, В.И. Циркин // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 4. – С. 17–22.
3. Калвиныш, И.Я. Милдронат и механизмы оптимизации клеточного производства энергии в условиях кислородного голодания / И.Я. Калвиныш // Церебро-кардиальная патология – новое в диагностике и лечении: материалы III Междунар. симпозиума. – Судак (Украина), 2001. – С. 3–17.
4. Метод оценки адренореактивности организма (β -арм) у беременных для прогнозирования течения родов / Л.В. Адамян, Т.Ю. Смольнова, И.Г. Длусская и др. // Проблемы репродукции. – 2006. – № 1. – С. 91–98.
5. Осокина, А.А. Клинико-лабораторная характеристика β -адренергического механизма при угрозе преждевременных родов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Осокина. – Киров, 1998. – 22 с.
6. Подтетенев, А.Д. Прогнозирование, профилактика и лечение слабости и дискоординации родовой деятельности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.Д. Подтетенев. – СПб., 2003. – 32 с.
7. A β_2 -adrenergic receptor activates adenylate-cyclase in human erythrocyte membranes at physiological calcium plasma concentration / J.F. Horga, J. Gisbert, J.C. De Agustin et al. // Blood Cell Mol Dis 2000 Jun. – Vol. 3. – P. 223–228.

Поступила в редакцию 16 сентября 2011 г.