

Динамика некоторых параметров эхокардиографии у больных гипертонической болезнью на фоне лечения ($M \pm m$)

	Используемый препарат	ИММЛЖ (г/м ²)	ВИВР (мс)	Е/А	ФВ (%)
До лечения	эналаприл и мексикор	156,3±3,1	116,2±1,7	0,99±0,03	61,3±1,7
	эналаприл и триметазидин	156,6±2,6	113,1±1,6	0,98±0,02	62,1±1,5
	эналаприл	156,1±2,8	113,6±1,4	0,97±0,03	62,7±1,8
1 мес.	эналаприл и мексикор	145,4±3,1***	111,5±1,7***	1,19±0,04***	62,7±1,5
	эналаприл и триметазидин	147,7±2,6***	111,1±1,6	1,06±0,02***	62,9±1,4
	эналаприл	147,6±3,0***	111,6±1,4	1,05±0,03**	63,0±1,5
6 мес.	эналаприл и мексикор	126,1±3,1***	93,4±2,0***	1,57±0,04***	67,1±1,3***
	эналаприл и триметазидин	140,3±2,8***	101,5±1,6***	1,20±0,02***	64,0±1,1
	эналаприл	139,5±2,9***	101,7±1,7***	1,21±0,04***	64,7±1,2
8 мес.	эналаприл и мексикор	124,3±2,9***	91,3±1,9***	1,59±0,0***	67,9±1,1***
	эналаприл и триметазидин	137,2±2,7***	98,8±1,8***	1,24±0,02***	64,5±0,9*
	эналаприл	137,3±2,6***	98,6±1,6***	1,24±0,04***	65,2±1,1*

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ в сравнении с исходным уровнем.

го АД снизились к первому месяцу исследования. При этом у больных, принимавших эналаприл и мексикор, уровень САД снизился в большей степени (15,8%), чем у лечившихся эналаприлом и триметазидином (11,6%) или получавших монотерапию эналаприлом (12,5%)($p < 0,05$). К шестому месяцу исследования в группе, где использовался эналаприл и триметазидин, уровни САД и ДАД не отличались от контрольной группы и были ниже, чем у пациентов, принимавших эналаприл и мексикор ($p < 0,05$). Снижение показателей у больных, получавших эналаприл и мексикор, составило: САД – 27,4%, ДАД – 26,6%, эналаприл и триметазидин – 19,1% и 17,9%, эналаприл – 19,4% и 18,0%, соответственно. Отмена мексикора в основных группах не вызвало существенных изменений среднего уровня АД.

Во всех группах среднесуточные показатели нагрузки давлением снизились к первому месяцу терапии. К шестому месяцу исследования у лечившихся эналаприлом и мексикором отмечалось более выраженное ($p < 0,01$) уменьшение показателей нагрузки давлением (ИВСДАД – 92,5%, ИВДАД – 74,3%, ИПСАД – 96,8%, ИПДАД – 92,5%), чем в других группах. Статистически значимых отличий динамики снижения индексов нагрузки давлением у больных, принимавших эналаприл и триметазидин, (ИВСДАД – 59,4%, ИВДАД – 48,7%, ИПСАД – 85,8%, ИПДАД – 71,6%) и у получавших только эналаприл (ИВСДАД – 60,2%, ИВДАД – 43,5%, ИПСАД – 85,7%, ИПДАД – 76,5%) к шестому месяцу исследования выявлено не было. После отмены мексикора ИВСАД и ИПСАД оставались ниже, чем в других группах ($p < 0,05$).

Результаты эхокардиографии у обследованных больных представлены в таблице 3.

Снижение ИММЛЖ отмечалось во всех группах к первому месяцу наблюдения. У больных, получавших терапию эналаприлом и мексикором, ИММЛЖ уменьшился в большей степени (19,4%), чем у лечившихся эналаприлом и триметазидином (10,4%) или только эналаприлом (10,6%) ($p < 0,001$). После отмены кардиопротекторов ИММЛЖ в группе, где использовался эналаприл и мексикор, оставался меньше, чем в других группах ($p < 0,001$).

К первому месяцу терапии ВИВР уменьшилось лишь у пациентов, принимавших эналаприл и мексикор, снижение составило 4,0%. К 6-му месяцу исследования ВИВР снизилось на 19,6% у больных, получавших эналаприл и мексикор, на 10,3% – эналаприл и триметазидин, на 10,5% – эналаприл. Таким образом, к шестому месяцу исследования ВИВР в группе, где применялись эналаприл и триметазидин, статистически не отличалось от контроля и было больше, чем в группе, где использовался эналаприл и мексикор ($p < 0,001$). Подобное соотношение сохранялось спустя два месяца после отмены цитопротекторов.

Отношение Е/А на всех этапах исследования у больных, получавших эналаприл и триметазидин, и пациентов, принимавших только эналаприл, не отличалось и было меньше, чем в группе, где использовались эналаприл и мексикор ($p < 0,001$).

Увеличение ФВ к шестому месяцу лечения отмечалось лишь у пациентов, получавших эналаприл и мексикор. Динамика составила 9,5%. В группе, где использовались эналаприл и мексикор, и у больных, принимавших только эналаприл, ФВ увеличилась лишь к восьмому месяцу наблюдения на 3,9% в обеих группах.

Таким образом, как монотерапия эналаприлом, так и сочетанная терапия эналаприлом с триметазидином или мексикором способствовала нормализации процессов свободнорадикального окисления в организме больных, улучшению функции эндотелия сосудистой стенки, коррекции суточного профиля АД, восстановлению нормальной систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, обратному развитию его гипертрофии. Однако сочетанное применение с эналаприлом цитопротектора мексикора способствовало более эффективной коррекции нарушений антиоксидантной системы, эндотелиальной функции, среднесуточных показателей АД, морфофункционального состояния миокарда левого желудочка. Повышение эффективности гипотензивной терапии эналаприлом при сочетанном применении мексикора, вероятно, связано как с позитивным воздействием мексикора на энергетический баланс эндотелия сосудистой стенки, так и с его антиоксидантными свойствами, способствующими коррекции оксидативного стресса, ведущего к ускоренному распаду оксида азота [1, 2, 7, 11]. При этом эффекты мексикора сохранялись по крайней мере в течение 2 месяцев после его отмены.

Триметазидин не обладает антиоксидантной активностью. Фармакодинамика триметазидина связана с торможением окисления в митохондриях жирных кислот, следовательно и с накоплением активированных жирных кислот в митохондриях [13]. В связи с этим при сочетанном применении эналаприла и триметазидина не отмечалось в сравнении с контролем более эффективной коррекции процессов ПОЛ, эндотелиальной дисфункции, нормализации суточного профиля АД, систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, его деремоделирования.

Использование мексикора в сочетании с эналаприлом у больных гипертонической болезнью повышает его гипотензивную эффективность, способствует нормализации процессов свободнорадикального окисления, эндотелиальной функции, улучшает морфофункциональное состояние миокарда левого желудочка. Представляется перспективным использование мексикора в комплексном лечении гипертонической болезни. Триметазидин в составе комплексной терапии гипертонической болезни не оказывает ощутимого воздействия на функцию сосудистого эндотелия и морфофункциональные параметры левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Бойцов С.А. и др. Антиоксиданты в терапии острого инфаркта миокарда и гипертонического криза // ЦЭМПИНФОРМ. – 2002. – Т. 54, № 6 (54). – С. 14–23.
2. Голиков А.П., Голиков П.П., Давыдов Б.В. и др. Влияние мексидола на состояние окислительного стресса у больных гипертонической болезнью, осложненной гипертоническим кризом по церебральному варианту // Кардиология. – 2002. – № 3. – С. 25–29.
3. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. – М.: Изд. Института биомедицинской химии РАМН, 1995. – 272 с.
4. Калвинши И.Я. Милдронат и триметазидин: сходство и различие в их действии // Terra medica nova. – 2002. – № 2. – С. 3–5.
5. Полумисков В.Ю., Голиков А.П., Михин В.П. и др. Кардиопротекторы мексикор и эмоксипин при лечении ИБС и гипертонического криза // Рязанский медицинский вестник. – 2004. – № 21 (161). – С. 14–18.
6. Лукьянова Л.Д. Метаболические эффекты 3-оксипиридина сукцината // Хим.-фарм. журнал. – 1990. – № 8. – С. 8–11.
7. Голиков А.П., Лукьянов М.М., Рябинин В.А. и др. Мексикор в комплексном лечении и профилактике кризов у больных гипертонической болезнью // Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2003. – № 3-4. – С. 56–59.
8. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Дисфункция эндотелия как фактор риска атеросклероза, клиническое значение ее коррекции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – № 3. – С. 86–89.
9. Небиеридзе Д.В., Шилова Е.В., Толпыгина С.Н. Перспективы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при лечении артериальной гипертензии // Фарматека. – 2004. – № 6. – С. 84–88.
10. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Приложение. – С. 1–19.
11. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Леч. врач. – 2003. – № 4. – С. 70–74.
12. ACC/AHA/ACP-ASIM. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – N 33. – P. 2092–2197.
13. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // J Hypertens. – 2003. – N 21. – P. 1011–1053.
14. Quyyumi A.A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease // Am. J. Med. – 1998. – N 105. – P. 32–39.
15. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators // Lancet. – 1997. – N 350 (350). – P. 757–764.
16. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to Doxazosin vs chlorthalidone. Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. – 2000. – N 283. – P. 1967–1975.
17. The HOPE study investigator. The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events // J. Cardiol. – 1996. – N 12. – P. 127–137.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПОДГОТОВКЕ ШЕЙКИ МАТКИ К РОДАМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИФЕПРИСТОНА

© Шумакова А.В., Лазарева Г.А.

Кафедра акушерства и гинекологии ФПО
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: main@kgmu.kursknet.ru

Проведена сравнительная оценка эффективности трех схем подготовки к родам с использованием мифепристона. 32 пациенткам (группа I) назначали мифепристон по 200 мг в сут. в течение 2 дней. Во второй группе (n=32) перед назначением мифепристона вводили сибазон 2 мл (10 мг) и но-шпу 4 мл (80 мг) в 400 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно в течение 3 дней. В третьей группе (n=32) мифепристон применяли в сочетании с предварительным внутривенным введением в течение 3 дней 20 мл 20% раствора натрия оксибутирата. Во второй и третьей группах эффективность подготовки была наиболее высокой, "зрелая" шейка матки отмечена у 87,5% и 84,4% женщин. У 43,8% пациенток первой группы с "незрелой" шейкой матки назначение мифепристона было неэффективным, что требовало дополнительного введения простагландинов. При этом в первой группе в 12,5% случаев отмечалось развитие гиперстимуляции матки.

Ключевые слова: мифепристон, подготовка шейки матки к родам, роды, гиперстимуляция матки.

MODERN APPROACH FOR PREPARING THE UTERINE CERVIX TO LABOR WITH USING OF MIFEPRISTONE

Shumakova A.V., Lazareva G.A.

Obstetrics & Gynecology of FPE Department of the Kursk State Medical University, Kursk

The comparative estimate of the efficiency of three schemes of preparation to labor with using of Mifepristone was conducted. 32 patients (from the I group) were appointed the mifepristone 200 mg per day during 2 days. In the II group (n = 32) before using the mifepristone the sibazonum 2 ml (10 mg) and nospan 4 ml (80 mg) in 400 ml 5% glucosa solution were intravenously introduced during 3 days. In the III group (n = 32) 20 ml natrii oxibutirati solution 20% was intravenously prescribed during 3 days and the Mifepristone was appointed. The efficiency of the preparation was the highest in the II and III groups, "mature" cervix uteri was observed in 87.5% and 84.4% of women. The appointment of Mifepristone was unefficiently in 43.8% of patients in the I group with "immature" cervix uteri and the supplementary curing of prostaglandinum was necessary. And in the I group 12.5% causes the hyperstimulation of uteri was observed.

Keywords: Mifepristone, preparation of cervix to labor, labor, hyperstimulation of uteri.

Благоприятный исход родов для матери и ребенка во многом зависит от характера родовой деятельности. Нарушения её координации приводят к осложненному течению родов, отрицательным последствиям для матери и плода, росту оперативных вмешательств. Биологическая готовность организма беременных к родам является одной из наиболее важных предпосылок неосложненного их течения. В связи с этим большое число исследований посвящено подготовке шейки матки к родам [2, 3, 5]. В настоящее время наиболее часто применяют препараты простагландинов E₂ в виде интрацервикальных и вагинальных гелей, свечей. Несмотря на высокую эффективность, использование простагландинов в ряде клинических ситуаций (гестозы II половины беременности, гипотрофия плода, резус-конфликт) не является оптимальным. Опасность их введения заключается в возможности стрессовой реакции плода и гиперстимуляции сократительной деятельности матки [4, 5]. В этом отношении синтетические антигестагены (мифепри-

стон) имеют преимущества: не вызывают гиперстимуляции миометрия и не оказывают отрицательного влияния на состояние плода. Однако в ряде работ указывается, что назначение мифепристона у беременных с исходно "незрелыми" родовыми путями не всегда дает желаемый результат и требует дополнительного введения простагландинов [3, 5]. Углубленного же изучения степени эффективности мифепристона в зависимости от исходного состояния родовых путей не проводилось, также недостаточно научных работ, свидетельствующих о его безопасности для матери и плода в III триместре беременности при различных осложнениях ее течения.

В связи с этим актуальное значение приобретает поиск новых наиболее рациональных схем применения мифепристона в сочетании с другими препаратами для достижения оптимального уровня "созревания" шейки матки в короткие сроки с минимальным риском для матери и плода.

Целью исследования явилось определение наиболее оптимальной схемы подготовки к родам

с использованием мифепристона, учитывающей исходное состояния родовых путей и особенности течения беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 96 беременных со сроком гестации 38–41 нед. и отсутствием биологической готовности организма к родам. У всех женщин, включенных в исследование, отсутствовали противопоказания для родоразрешения через естественные родовые пути. Первую группу составили 32 пациентки, получавшие мифепристон с целью подготовки шейки матки к родам по схеме: 200 мг в сутки перорально с интервалом в 24 часа в течение 2 дней. Если через 48–72 часа с момента начала приема препарата родовая деятельность не развивалась, повторно производилась оценка состояния шейки матки и, при необходимости, назначался простагландин (простенонгель интрацервикально). Во вторую группу вошли 32 беременные, которым подготовка к родам проводилась сочетанием мифепристона с предварительным введением в течение 3 дней седативных и спазмолитических препаратов в виде литической смеси (сибазон 0,5% – 2 мл, но-шпа 2% – 4 мл в 400 мл 5% раствора глюкозы внутривенно капельно). В третью группу были включены беременные ($n=32$) с высоким риском перинатальной патологии (симптомы нарушения жизнедеятельности плода и фетоплацентарной недостаточности), которым назначение мифепристона проводили после предварительного внутривенного введения в течение 3 дней натрия оксибутирата 20 мл 20%-го раствора в 400 мл 5% раствора глюкозы. Натрия оксибутират наряду с расслабляющим действием на шейку матки обладает антигипоксантами свойствами, защищающими плод от вредных последствий кислородной недостаточности [1], что обосновывает его применение в данной группе женщин.

Обследование беременных всех групп проводилось по единой оценке, предполагавшей изучение общесоматического, акушерско-гинекологического анамнеза, особенностей течения беременности. Все группы пациенток были вполне сопоставимы по возрасту, паритету, сроку гестации. Оценка состояния шейки матки проводили по шкале Бишопа накануне родов. При оценке 0–4 балла шейку матки считали "незрелой", 5–7 баллов – недостаточно "зрелой", 8–10 баллов – "зрелой". В исследование были включены пациентки с исходно "незрелой" или недостаточно "зрелой" шейкой матки.

У всех обследованных женщин беременность имела осложненное течение, что в сочетании с

неготовностью родовых путей при доношенном сроке беременности или тенденции к перенашиванию служило показанием для подготовки к родоразрешению. Среди осложнений беременности наиболее часто встречались гестоз – у 26 пациенток (27,1%), многоводие – у 24 (25,0%), фетоплацентарная недостаточность – у 24 (25,0%), задержка внутриутробного развития плода – у 7 женщин (7,3%). При этом следует отметить, что в большинстве наблюдений показанием для подготовки к родам служило сочетание различных осложнений беременности. У пациенток третьей группы наиболее частыми показаниями к родоразрешению явились фетоплацентарная недостаточность (20–62,5%) и хроническая внутриутробная гипоксия плода (12–37,5%).

Функциональное состояние фетоплацентарного комплекса оценивалось по данным ультразвукового, доплерометрического и кардиотокографического исследования. Ультразвуковое и доплерометрическое исследования проводились при помощи ультразвуковых диагностических приборов фирмы "Aloka SSD-2000" (Япония) и "Stellson 128 /XP 10" (Англия).

При проведении ультразвукового исследования синдром задержки развития плода был выявлен у трех пациенток в первой группе, у одной во второй и у трех женщин в третьей группе. При доплерометрическом исследовании у пациенток первой и второй групп каких-либо нарушений плодово-плацентарного кровотока и мозгового кровообращения у плода выявлено не было. В третьей группе в 10 (31,3%) наблюдениях отмечались начальные нарушения плодово-плацентарного кровотока, на что указывало повышение сосудистого сопротивления в артерии пуповины (систолическое-диастолическое отношение выше 2,7).

Кардиотокографическое исследование проводили при помощи прибора "Sonicaid" (Англия) с программой автоматического расчета интегрального показателя состояния плода (ПСП). Показатель ПСП менее 1,0 свидетельствовал об удовлетворительном состоянии плода, ПСП, равный 1,1–2,0, указывал на наличие начальных признаков нарушения его жизнедеятельности, при ПСП более 2,0 отмечалось выраженное внутриутробное страдание плода. При кардиотокографии начальные признаки нарушения реактивности сердечно-сосудистой системы плода (ПСП 1,1–2) были зарегистрированы у 2 беременных (6,3%) в первой и у 10 (31,3%) в третьей группе. У пациенток второй группы во всех наблюдениях состояние плода было удовлетворительным (ПСП менее 1,0).

Роды проводили под кардиомониторным контролем состояния плода. После родоразрешения анализировали и сравнивали в исследуемых груп-

пах течение родов, их продолжительность, результаты использования утеротонических и анальгетических средств, исход родов, состояние новорожденных и течение послеродового периода.

Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере с использованием параметрических (Стьюдента) и непараметрических (Уилксона-Манна-Уитни) критериев статистики. При сравнении однородных величин различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе при оценке состояния родовых путей перед началом подготовки к родам у 14 (43,8%) пациенток шейка матки была "незрелой" (1-4 балла) и у 18 (56,2%) недостаточно "зрелой" (5-6 баллов). После назначения мифепристона положительная динамика состояния родовых путей отмечена у 18 (56,2%) беременных (более 8 баллов по шкале Бишопа). При этом увеличение степени "зрелости" шейки матки во всех наблюдениях происходило максимально на 4, минимально на 3 балла. У 14 (43,8%) женщин использование мифепристона было неэффективным, что потребовало дальнейшей подготовки с местным использованием простагландинов. Необходимо отметить, что во всех этих наблюдениях шейка матки до начала подготовки оценивалась как "незрелая".

Во второй группе пациенток до начала подготовки была зафиксирована "незрелая" шейка матки (1-4 балла). При повторной оценке состояния родовых путей после предварительного введения литической смеси у большинства пациенток (87,5%) индекс Бишопа составлял 5-6 баллов. Низкая степень "зрелости" шейки матки (менее 5 баллов) сохранялась у 4 (12,5%) беременных. При контрольном исследовании после применения мифепристона у 28 (87,5%) женщин была отмечена положительная динамика состояния родовых путей. Недостаточный эффект от применения мифепристона был зафиксирован у 4 пациенток, имевших низкую оценку "зрелости" шейки матки перед приемом препарата (менее 5 баллов). Из них у одной беременной произошло родовое излитие околоплодных вод, индекс Бишопа был равен 5 баллам, в 2 случаях при недостаточно "зрелых" родовых путях развилась родовая деятельность. Дополнительная подготовка к родам путем интрацервикального введения простенонгеля была проведена у одной пациентки с положительным эффектом.

У пациенток третьей группы исходная оценка состояния родовых путей была менее 5 баллов. После введения натрия оксibuтирата у 27 (84,4%)

женщин оценка состояния шейки матки составила 5-6 баллов по шкале Бишопа, и после назначения мифепристона во всех этих наблюдениях был достигнут положительный результат. У остальных 5 пациенток (15,6%) с незрелой шейкой матки (2-3 балла) после назначения мифепристона достаточного уровня "созревания" шейки матки получено не было, контрольный индекс Бишопа был равен 6 баллам. Из них 3 беременным проводилось дополнительное интрацервикальное введение простенонгеля с положительным результатом. В двух других случаях в связи с родовым излитием околоплодных вод простенонгель не вводился.

Таким образом, применение мифепристона в сочетании с предварительным введением литической смеси или натрия оксibuтирата практически исключило необходимость в дополнительном введении простагландинов. При этом оптимальный уровень "зрелости" шейки матки в половине случаев достигался уже после однократного приема мифепристона в дозе 200 мг. В первой группе в большинстве наблюдений (68,8%) требовалось двукратное назначение препарата.

В ходе подготовки к родам ни в одном наблюдении не было отмечено эпизодов ухудшения состояния плода. Развитие таких побочных эффектов, как тошнота, рвота, головокружение, изменение гемодинамических показателей женщины, при использовании мифепристона также выявлено не было.

При анализе течения родов у большинства пациенток исследуемых групп имело место спонтанное начало родовой деятельности (от 62,5% до 68,8%), что согласуется с данными литературы [3, 5]. Частота плановых индукций родов путем амниотомии во всех трех группах была примерно одинаковой и колебалась от 21,9% до 25,0% ($p > 0,05$). Необходимо отметить и довольно низкий процент родового излития околоплодных вод в исследуемых группах (табл.). При оценке характера родовой деятельности у большинства пациенток трех групп отмечалось физиологическое течение родов. Частота аномалий родовой деятельности в сумме составляла от 12,5% до 18,8% и достоверно не различалась между исследуемыми группами ($p > 0,05$). При этом в большинстве наблюдений диагностировалась слабость родовой деятельности. Развитие острой гипоксии плода на фоне введения утеротонических препаратов наблюдалось в первой и второй группах по одному случаю в каждой и у двух пациенток в третьей группе, что явилось показанием для оперативного родоразрешения (у детей при рождении отмечалось тугое обвитие пуповины вокруг шеи). В остальных наблюдениях данная аномалия родовой