

В.А. ПЕТРУХИН, д.м.н., профессор, **Т.С. КОВАЛЕНКО**, к.м.н., **К.Н. АХВЛЕДИАНИ**, к.м.н., **М.В. КАПУСТИНА**, к.м.н.,
Е.В. МАГИЛЕВСКАЯ, к.м.н., ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии»

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МИФЕПРИСТОНА

С ЦЕЛЮ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПОДГОТОВКИ ШЕЙКИ МАТКИ К РОДАМ

Проведена оценка эффективности применения мифепристона с целью подготовки шейки матки к родам. Проанализированы данные о течении беременности, родов и перинатальные исходы у 120 женщин при доношенном сроке гестации. Наибольшая эффективность мифепристона отмечена у пациенток с оценкой «зрелости» шейки матки по шкале Bishop более 3 баллов. Установлено, что на фоне применения мифепристона повышается эффективность в отношении спонтанного развития родовой деятельности (56,7%), а у 18 (15,0%) появились условия для программированных родов (амниотомии).

Ключевые слова: беременность, подготовка шейки матки, мифепристон

В современной акушерской практике нередко возникает необходимость в проведении программированных родов, но биологическая готовность не всегда достаточная. В таких ситуациях целесообразно применять препараты для подготовки организма к родам, которые способствуют быстрому созреванию шейки матки и тем самым улучшают исход родов для матери и ребенка. Развитие родовой деятельности на фоне отсутствия биологической готовности организма беременной к родам, нерациональное применение утеротонических средств приводят к формированию различных акушерских осложнений и увеличению оперативного родоразрешения. Среди всех показаний к кесареву сечению аномалии родовой деятельности, по данным литературы, составляют 12,0–26,8%. Вместе с тем, как известно, увеличение числа оперативных родов до показателя, составляющего более 10–12%, не приводит к снижению перинатальной заболеваемости и смертности.

Достижение эффекта «зрелой» шейки матки позволяет рассчитывать на самостоятельное начало родовой деятельности и значительное снижение акушерского травматизма.

В последнее время акушерство отходит от «агрессивного», т. е. минимум вмешательств в организм женщины. Поэтому современные методы подготовки к родам должны способствовать повышению частоты вагинальных родов здоровым ребенком в течение кратчайшего времени и сопровождаться минимальными неудобствами и дискомфортом для матери. В настоящее время для подготовки организма женщин к родам применяют различные методы: психопрофилактика, диетотерапия, хирургические, механические, лекарственные и т.д. Многие из них имеют ряд противопоказаний и побочных эффектов, которые значительно снижают возможность их применения.

Применение мифепристона в акушерской практике известно с 1990-х гг. В работах Y. Lefe Brave et al. (1990), R. Frydman et al. (1992), C. Leladdier et al. (1994) опубликованы данные об использовании мифепристона для подготовки шейки матки к родам.

Мифепристон представляет собой синтетический стероидный препарат для перорального применения, являющийся

антагонистом прогестерона. Он связывается с рецептором прогестерона, что ведет к его конформационной перестройке. Мифепристон блокирует эффекты прогестерона за счет конкурентного ингибирования его рецептора, что в свою очередь приводит к разрушению материнских капилляров в отпадающей оболочке, синтезу прогестерона в эпителии децидуальных желез и угнетению простагландиндегидрогеназы. Активность антипрогестина опосредуется клетками воспаления и антигенами хемотаксиса – цитокинами. Мифепристон повышает сократительную активность миометрия, увеличивая количество рецепторов простагландинов в шейке матки [5, 9]. Известно, что мифепристон обладает не только антигестагенным, но и антиандрогенным, антиглюкокортикоидным действием, а также предположительно антиминоминералокортикоидной активностью [3, 4]. Препарат также влияет на активность других рецепторных систем: восстанавливает чувствительность клеток миометрия к окситоцину, сниженную под действием прогестерона, в доношенном сроке беременности активизирует сократительную деятельность матки, увеличивая частоту и амплитуду ее сокращений [10]; изменяет соотношение цАМФ/цГМФ в цитоплазме клеток шейки матки, что приводит к релаксации шейки матки: увеличивается уровень цАМФ и снижается уровень цГМФ. Накануне родов повышается чувствительность миометрия к интерлейкину-1/3 за счет увеличения синтеза и экспрессии их рецепторов на поверхности клеток миометрия, что приводит к нормализации сократительной деятельности матки; ингибируется синтез рецепторов простагландина E2 в эндометрии [6, 7]. При пероральном приеме 200–600 мг мифепристона препарат быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, и через 0,7–1,5 ч его концентрация в плазме крови составляет в среднем 2,5 мг/л. В плазме 98% мифепристона находится в связанном с белком состоянии. Через 12–72 ч его концентрация снижается наполовину [11]. Многие авторы (Н.Д. Гаспарян, В.В. Абрамченко, А.В. Шумакова, Narangama D. и др.) применяли мифепристон в дозе 200 мг в день перорально в течение 2 дней с высокой эффективностью.

Мифепристон включен в стандарт оказания акушерско-гинекологической помощи при нарушениях родовой деятельности и в Порядок оказания медицинской помощи по

профилю «акушерство и гинекология» (приказ МЗ России от 01.11.2012 №572н, зарегистрирован в Минюсте России 02.04.2013).

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности применения мифепристона при различном исходном состоянии родовых путей у беременных с различным акушерским анамнезом, выяснение особенностей течения родов после использования препарата.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проанализированы 120 историй родов пациенток, у которых с целью подготовки шейки матки к родам применяли мифепристон (Мироприсстон).

Показаниями к назначению мифепристона явились неготовность родовых путей при пролонгировании беременности в 25% наблюдений и необходимость досрочного родоразрешения по сочетанным показаниям у 75% пациенток. Возраст беременных варьировал от 18 до 37 лет, 45 (38,3%) женщин были старше 30 лет. У 28 (23,3%) женщин роды были повторными, 47 (39,2%) женщин были первобеременными, у 45 (37,5%) в анамнезе имели место искусственные или самопроизвольные аборты с выскабливанием полости матки, неразвивающиеся беременности. Осложненный гинекологический анамнез был выявлен у 63 (52,5%), эрозия шейки матки у 32 (26,6%) женщин. Течение беременности осложнилось гестозом различной степени тяжести у 58 (48,3%), анемией у 39 (32,5%) пациенток. У 30 (25%) беременных в анамнезе имелась хроническая урогенитальная инфекция. Экстрагенитальная патология была выявлена у большинства (97%) беременных, в т. ч. ожирение у 17, сердечно-сосудистая патология – у 24, гиперандрогения – у 7, заболевания щитовидной железы – у 17 женщин, сахарный диабет у 8 и др. Следует отметить, что на фоне приема мифепристона не отмечено случаев обострения или ухудшения течения экстрагенитальных заболеваний.

Оценку состояния родовых путей мы проводили по шкале E. Bishop (1964) в модификации J. Burnett (1966), которая является наиболее широко используемой во всем мире для определения «зрелости» шейки матки (табл. 1).

Каждый признак оценивается от 0 до 2 баллов.

Суммарная оценка в баллах выражает степень «зрелости» шейки матки:

Таблица 1. Шкала оценки степени «зрелости» шейки матки. Оценка «зрелости» шейки матки по шкале E. Bishop в модификации J. Burnett

Признаки	Степень «зрелости», баллы		
	0	1	2
Консистенция шейки матки	Плотная	Размягчена но в области внутреннего зева уплотнена	мягкая
Длина шейки матки, сглаженность	Больше 2 см	1–2 см	Меньше 1 см или сглажена
Проходимость цервикального канала, зева	Наружный зев закрыт, пропускает кончик пальца	Канал шейки пропускает 1 палец, но определяется уплотнение в области внутреннего зева	Больше 1-го пальца, при сглаженной шейки более 2 см
Положение шейки матки	кзади	кпереди	срединное

0–2 балла – «незрелая»;

3–4 балла – «недостаточно зрелая»;

5–8 баллов – «зрелая».

При оценке состояния шейки матки по шкале Bishop у 21 (17,5%) беременной она составляла 0–2 балла и у 99 (82,5%) – 3–4 балла.

Всем беременным проводилась подготовка организма к родам.

Мифепристон (Мироприсстон) назначался по 200 мг в день перорально с интервалом 24 ч в течение двух дней. Через 48–72 ч проводилась повторная оценка состояния родовых путей.

Критериями эффективности подготовки являлись развитие спонтанной регулярной родовой деятельности или наличие достаточной биологической готовности организма к родам (наличие условий для последующей амниотомии).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

У 120 беременных женщин с целью подготовки шейки матки к родам был применен мифепристон.

Эффективность мифепристона составила 71,6% и представлена в виде следующей таблицы 2.

Таблица 2

«Зрелость» шейки матки		Количество наблюдений	Развилась родовая деятельность		Дородовое излитие вод	Наличие условий для амниотомии	Отсутствие эффекта от подготовки
			В 1–2-е сутки	Через 3 сут. и более сут.			
1–26	1 6	7	2	1	1	1	2
	2 6	14	3	1	2	1	7
3–46	3 6	43	12	12	10	4	5
	4 6	56	24	13	6	12	1
Всего		120	41 (34,1%)	27 (22,5%)	19 (15,8%)	18 (15,0%)	15 (6,7%)

В первые двое суток на фоне приема мифепристона регулярная родовая деятельность развилась у 34,1% пациенток, в последующие 3–5 суток регулярная родовая деятельность развилась у 22,5%. У 19 (15,8%) беременных произошло дородовое излитие околоплодных вод, роды при этом закончились через естественные родовые пути в 16 наблюдениях. Все случаи спонтанного развития родовой деятельности закончились самопроизвольно.

■ Среди всех показаний к кесареву сечению аномалии родовой деятельности, по данным литературы, составляют 12,0–26,8%

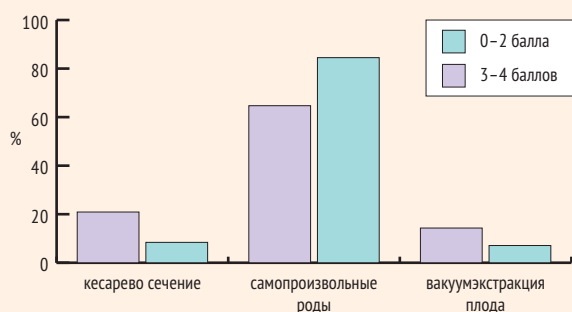
Течение родов у большинства рожениц было физиологичным. Средняя продолжительность родов составила около 8,5 ч. В 8 случаях проводилось родовозбуждение окситоцином в связи с отсутствием спонтанного развития регулярной родовой деятельности после дородового излития вод.

У 18-ти женщин (табл. 2) при достаточном эффекте от подготовки («зрелость» шейки матки оценена в 5 баллов и выше по шкале Bishop) через сутки произведена амниотомия с целью родовозбуждения. При этом в 3 случаях произведено кесарево сечение, остальные роды закончились через естественные родовые пути.

Данные литературы свидетельствуют о развитии аномалий родовой деятельности на фоне применения мифепристона от 12,5 до 18,8% [10]. По нашим данным, у 17 (14,2%) женщин развилась слабость родовой деятельности. При этом в 6 наблюдениях – после дородового излития вод. У большинства женщин, роды которых осложнились слабостью родовой деятельности, исходной оценкой состояния шейки матки было 1–2 балла. У 5 рожениц по поводу упорной вторичной слабости применена вакуумэкстракция плода, у 6 роды закончены путем операции кесарево сечение, у 6 – самопроизвольные роды.

Эффективность подготовки мифепристоном в зависимости от исходного состояния шейки матки представлена на рисунке 1.

Рисунок 1. Метод родоразрешения при исходном состоянии шейки матки по шкале Bishop



Патологический прелиминарный период на фоне применения мифепристона имел место у 20 беременных (16,7%), что потребовало лечения наркотическими анальгетиками у 11 и у 6 беременных применены токолитики.

Путем операции кесарева сечения родоразрешены 17 рожениц (14,2%), показаниями явились: слабость родовой деятельности – у 6; дискоординация родовой деятельности – у 2, прогрессирующая гипоксия плода на фоне фетоплацентарной недостаточности у 8 женщин, у одной биологическая неготовность к родам – 1. Полученные данные сопоставимы с данными литературы, где частота кесарева сечения после подготовки шейки матки к родам мифепристоном колебалась от 14,0 до 23,3%.

15 (6,7%) беременным потребовалась дальнейшая подготовка организма к родам, которая проводилась седативными и спазмолитическими средствами, 13 из них в дальнейшем была применена подготовка простагландинами. Длительность подготовки варьировала от 2 до 7 дней. 11 беременных данной группы родоразрешены через естественные родовые пути и 4 – путем операции кесарева сечения. Следует отметить, что лишь одна беременная была родоразрешена путем операции кесарева сечения в плановом порядке при полной биологической неготовности к родам.

■ Мифепристон представляет собой синтетический стероидный препарат для перорального применения, являющийся антагонистом прогестерона

Благоприятным исходом родов для матери является отсутствие материнского травматизма. По нашим данным, разрывы шейки матки 1-й степени отмечались у 16,5%, 2-й степени – у 4,8% женщин. Разрывы промежности 1–2-й степени выявлены у 6,7% родильниц.

При анализе послеродовых осложнений лишь у 5 (4,9%) родильниц после самопроизвольных родов имела место лохиометра, что потребовало проведения гистероскопии. Все родильницы после самопроизвольных родов выписаны на 3–4-е сут, после операции кесарево сечение на 5–6 сут. Благоприятное течение послеродового периода и низкий процент послеродовых осложнений могут говорить об отсутствии отрицательного влияния мифепристона на инволютивные процессы в миометрии. Такие же данные получены и рядом других авторов [9, 10].

Всем беременным проводилось кардиомониторное наблюдение за состоянием плода на фоне приема мифепристона, на аппарате Sonycaid FM 800 (Oxford Instruments Medical) с интегральным анализом сердцебиения плода. Признаков ухудшения внутриутробного состояния плода ни в одном случае не выявлено.

Масса новорожденных варьировала от 2 500 до 4 450 г. Перинатальных потерь не было. Большинство детей –

116 (96,6%) – родилось в удовлетворительном состоянии с оценкой по шкале Апгар не менее 7 баллов на первой минуте. Четверо (13,7%) новорожденных в состоянии асфиксии средней степени, из них трое были выписаны домой, 1 ребенок был переведен на 2-й этап выхаживания.

Результаты проведенных исследований показали, что применение мифепристона с целью подготовки шейки матки к родам является эффективным методом, который не оказывает отрицательного влияния на состояние плода, создает благоприятные условия для спонтанного развития регулярной родовой деятельности и снижает частоту оперативного родоразрешения и, следовательно, акушерских осложнений, связанных с оперативным родоразрешением.

Выводы

1. Применение антигестагенов – высокоэффективный метод подготовки организма беременной к родам.
2. Назначение мифепристона (Миропристона) способствует спонтанному развитию родовой деятельности и профилактике ее аномалий, снижению частоты оперативного родоразрешения.
3. Наибольший эффект индукции родовой деятельности мифепристом наблюдается при зрелости шейки матки 3–4 балла по шкале Bishop.
4. Если при зрелости шейки матки 0–2 балла применение антигестагенов недостаточно эффективно, то преиндукцию родовой деятельности целесообразно продолжить простагландинами.



ЛИТЕРАТУРА

1. Абашин В.Г., Кузнецова Т.В., Петросян А.С. [и др.] Прерывание беременности в I триместре препаратом «Мифегин» // Акушерство и гинекология. 2000. №6. С. 40–42.
2. Абрамченко В.В., Абрамян Р.А., Абрамян Л.Р., Абрамченко В., Абрамян Р. Индукция родов и их регуляция простагландинами. Монография. СПб: ЭЛБИ, 2005.
3. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н., Кирпичникова Н.В. [и др.] Влияние мифегина на сократительную деятельность миометрия in vitro при доношенной беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2001. №3. С. 12–14.
4. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н. [и др.] Влияние антигестагенов на уровень цитокинов в плазме крови при доношенной беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. 2002. №2. С. 4–6.
5. Гаспарян Н.Д. Подготовка к родам мифегином и его влияние на состояние детей грудного возраста, лактационную и менструальную функцию женщин после родов // Российский вестник акушера-гинеколога. 2001. №4. С. 34–37.
6. Глаголева Е.А., Никонов А.П. Сравнительная эффективность современных средств для подготовки шейки матки к родам // Акушерство и гинекология. 2000. №2. С. 26–29.
7. Краснополский В.И., Радзинский В.Е., Гаспарян Н.Д. Медицинская технология «Подготовка шейки матки к программным родам». М., 2010.
8. Шарапова О.В. Письмо о применении мифепристона в акушерстве и гинекологии МЗ РФ от 2 июля 2003 г. №2510/7213-03-32

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

Чтобы роды были бережнее...



Регистрационный номер: 003340/01-2010

Производитель:
ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания»,
Россия 249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4
тел./факс: (48439) 6-47-41

- ✓ Способствует созреванию шейки матки
- ✓ Увеличивает чувствительность миометрия к сокращающим средствам

Маркетинг и дистрибьюция:
ООО «Штада Маркетинг»
119017, г. Москва, ул. Большая Ордынка, д.44, стр.4.
тел./факс: (495) 783-13-03, www.stada.ru

