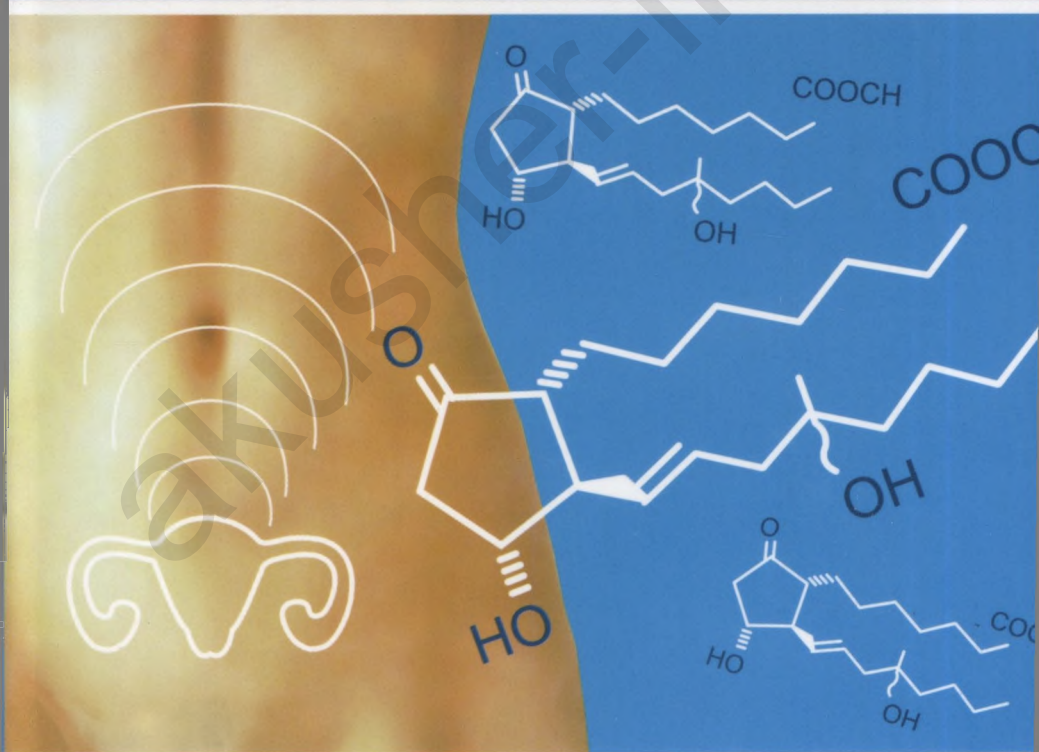


В. В. Абрамченко

Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии



В. В. Абрамченко

Простагландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии



ИнтелТек
Петрозаводск
2003

Оглавление

<i>Введение</i>	8
---------------------------	---

Глава 1

Простагландины	10
---------------------------------	----

Мизопростол: открытие мизопростола, химическая структура, фармакокинетика, клинические аспекты применения препарата	14
Неблагоприятное влияние природных простагландинов	16
Метаболизм	17
История открытия мизопростола	20
Стабильность и фармацевтическое образование	21
Синтез и стереохимия	21
Взаимосвязь структура — активность	23
Доклиническая фармакология	23

Глава 2

Фармакология, фармакокинетика, метаболизм мизопростола	26
---	----

Абсорбция	26
Распределение	27
Метаболизм и экскреция	27
Изучение фармакокинетики мизопростола в клинике	29
Фармакокинетика мультидоз	29
Взаимосвязь между дозой мизопростола и уровнем мизопростоловой кислоты	34
Влияние пищи на абсорбцию	38
Влияние возраста	38
Антисекреторная активность	39
Защита слизистой	41

Глава 3

Лечение пептических язв	44
--	----

Язвенная болезнь 12-перстной кишки	44
Язвенная болезнь желудка	48

Глава 4

Профилактика и лечение гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) . . .	51
Профилактика гастропатий	51
Лечение гастропатий	52
Другие показания для терапии мизопростолом	53
Противопоказания и предупреждения	53
Побочные эффекты	55
Мизопростол и метаболизм других лекарственных средств . . .	56

Глава 5

Терапевтические методы прерывания беременности	59
Средства, применяемые для выполнения терапевтического аборта, и механизм их действия	61
Простагландины	61
Антипрогестогены	63
Методы выполнения аборта до 63-го дня аменореи	66
Имеющиеся методы	66
Альтернативные простагландины	66
Сравнение вакуумной аспирации и терапевтических методов аборта	67

Глава 6

Терапевтический аборт в I триместре мизопростолом	69
Лечение неполного выкидыша пероральным мизопростолом . . .	69
Лечение неразвивающейся беременности (missed abortion) вагинальным введением мизопростола в I триместре беременности . . .	70
Прерывание беременности в I триместре одним мизопростолом, вводимым вагинально	71

Глава 7

Подготовка шейки матки перед абортом мизопростолом	75
Преимущества	75
Отбор пациенток	76
Простагландины	76

Сравнение простагландинов и гидрофильных расширителей . . .	77
Наличие лекарственных средств, индуцирующих аборт	78
Подготовка и опыт выполнения	79
Приемлемость терапевтического аборта	79
Планирование раннего терапевтического аборта	80
Подготовка шейки матки перед абортом мизопростолом	81
Сравнительная оценка оксида азота (изосорбида мононитрата) и мизопростола в комбинированной терапии в I триместре беременности с целью подготовки шейки матки к аборту	84

Глава 8

Мифепристон в сочетании с простагландином	85
Мифепристон	85
Мифепристон в сочетании с простагландином	86
Мифепристон в сочетании с мизопростолом для прерывания беременности в I триместре беременности	86
Дозы	88
Альтернативные простагландины	89
Эффект	89
Женщины, которые меняют свое решение после введения мифепристона	91

Глава 9

Мифепристон в сочетании с мизопростолом, назначаемые перорально в I триместре беременности	93
---	-----------

Глава 10

Мифепристон в сочетании с вагинально введенным мизопростолом для выполнения терапевтического аборта	100
Психологические эффекты	100

Глава 11

Мифепристон и мизопростол для подготовки шейки матки в I триместре беременности	109
Мифепристон и мизопростол у женщин с рубцом на матке . .	110

Кровотечение	110
Мифепристон в сочетании с метенепростом для прерывания беременности	112
Глава 12	
Метотрексат и мизопроустол в прерывании беременности	114
Тамоксифен в сочетании с мизопроустолом для прерывания беременности ранних сроков	118
Глава 13	
Мизопроустол в выполнении аборта во II триместре беременности	120
Проблемы, связанные с выполнением аборта во II триместре беременности	120
Подготовка шейки матки перед абортom	120
Терапевтические методы	121
Прерывание беременности в поздних сроках интраамниальным введением грамицидина С	122
Вагинальное введение простагландина	125
Сочетание мифепристона с простагландином	126
Мизопроустол в прерывании беременности во II триместре . .	127
Глава 14	
Подготовка и индукция родов мизопроустолом	132
Пероральное применение мизопростола (сайтотека) для подготовки беременных к родам	134
Индукция родов и созревание шейки матки с помощью мизопростола	138
Вагинальный мизопроустол для созревания шейки матки и индукции родов	140
Глава 15	
Сравнительная оценка перорального и вагинального введения мизопростола для индукции родов	145
Мизопроустол и особенности сократительной деятельности матки	152

Сравнение мизопростола с экстраамниальным введением физиологического раствора с окситоцином для индукции родов	154
Влияние рН вагины на эффект мизопростола для созревания шейки матки и индукции родов	155
Материнская смертность после использования мизопростола	156
Разрыв матки после операции кесарева сечения в условиях применения мизопростола	156
Тератогенность и эмбриотоксичность мизопростола	158

Глава 16

Сравнительная эффективность мизопростола и простагландина Е₂ для созревания шейки матки и индукции родов	159
--	------------

Сравнение эффективности вагинально примененного мизопростола и цервикального динопростона для созревания шейки матки и индукции (сайтотек и препидил соответственно)	161
Сравнительная оценка эффективности мизопростола, окситоцина, ПГЕ ₂ -геля и катетера Фолея с целью созревания шейки матки (преиндукции) и индукции родов	165
Мизопростол и маточно-плацентарное кровообращение	167

Глава 17

Акушерские кровотечения и мизопростол	170
--	------------

Пероральное введение мизопростола в сравнении с внутримышечным введением сингметрина в ведении III периода родов	171
Мизопростол и интраоперационная потеря крови	178

<i>Литература</i>	<i>184</i>
-----------------------------	------------

<i>Предметный указатель</i>	<i>192</i>
---------------------------------------	------------

<i>Информационное письмо Министерства здравоохранения РФ («О применении препарата мифегин в акушерско-гинекологической практике»).</i>	<i>201</i>
--	------------

Введение

Подготовка шейки матки перед производством искусственного аборта или с целью индукции родов простагландинами, согласно новейшим данным, за счет генерации маточных сокращений принадлежит простагландинам. Они способны стимулировать сокращения миометрия и могут приводить к созреванию и раскрытию шейки матки, а применение простагландинов во время терапевтического аборта или в III триместре беременности может индуцировать маточную активность. Простагландины также могут способствовать высвобождению окситоцина из гипофиза матери и создавать низкий порог возбудимости по отношению к окситоцину.

Существенно отметить то положение, что уровни простагландинов и их метаболитов в периферической крови, амниотической жидкости и моче могут повышаться в последнюю неделю беременности и достигнуть наивысших уровней до и во время родов.

В современном научном и практическом акушерстве проблема прерывания беременности в I и II триместрах при осложненном течении беременности или экстрагенитальных заболеваниях чрезвычайно актуальна и в то же время недостаточно разработана.

Досрочное прерывание беременности в интересах плода является, по существу, новой областью акушерства, получившей право на существование сравнительно недавно.

При клиническом применении простагландинов серии E необходимо отметить их положительные свойства, в частности что эффекты, например, ПГЕ₂ снижают артериальное давление, непосредственно расширяют мелкие артерии в различных органах, ингибируют действие прессорных гормонов, улучшают кровоснабжение головного мозга, почек, печени, конечностей, повышают гломерулярную фильтрацию, клиренс креатинина, уменьшают реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах и увеличивают их экскрецию, снижают исход-

но повышенную способность тромбоцитов к агрегации, улучшают микроциркуляцию, увеличивают оксигенацию крови, приводят к рассасыванию свежих ишемических очагов на глазном дне и уменьшают количество свежих геморрагий в сетчатке глаз, что очень важно при сахарном диабете у беременных.

В то же время при применении простагландинов серии F необходимо помнить, что эффекты, например, ПГF_{2α} повышают системное артериальное давление, повышают артериальное давление в легочной артерии, уменьшают насыщение крови кислородом, снижают кровоток в органах, непосредственно повышают тонус сосудов головного мозга, почек, сердца, кишечника, потенцируют вазоконстрикторное действие прессорных гормонов, увеличивают натрийурез и диурез.

За последние годы все более широкое применение в акушерско-гинекологической практике начинает получать аналог синтетического простагландина E₁-мизопропол (сайтотек) в акушерско-гинекологической практике с целью осуществления выполнения терапевтического аборта в I и во II триместрах беременности, с целью профилактики и лечения акушерских кровотечений.

Анализ данных современной литературы и собственные исследования по применению мизопропол в акушерстве и гинекологии и отсутствие обобщающих работ на эту тему послужили основанием для написания монографии.

Глава 1

Простагландины

В последнее время большое внимание привлекают простагландины (эйкозаноиды), вторичные мессенджеры, открытые von Euler в 1934 году. У млекопитающих они преобразуют информацию, которую несут гормоны или нейромедиаторы, в соответствующий физиологический ответ. Обычно они действуют сильно, но кратковременно, так как быстро разрушаются специфическими дегидрогеназами. Некоторые из простагландинов обладают стимулирующим действием, иногда даже раздражающим, тогда как другие способствуют процессам заживления. Исходным соединением для их биосинтеза является линолевая кислота, содержащаяся в продуктах питания. Она превращается в арахидоновую кислоту (4.68) (алифатическую кислоту, содержащую цепь из 20 атомов углерода с четырьмя двойными связями), накапливающуюся в составе фосфолипида клеточной мембраны и при необходимости высвобождающуюся оттуда под действием фосфолипазы A_2 . Метаболизм арахидоновой кислоты может протекать по двум путям. По первому пути под действием циклооксигеназы из нее образуется ключевой промежуточный продукт — эндопероксид (4.69), из которого под действием простагландинсинтетазы образуются простагландины серии E и F. Так, простагландин E_2 ((8R,11R,12R,15S)-11,15 дигидрокси-9-оксопроста-5,13-диеновая кислота) (4.70) образуется просто в результате изомеризации.

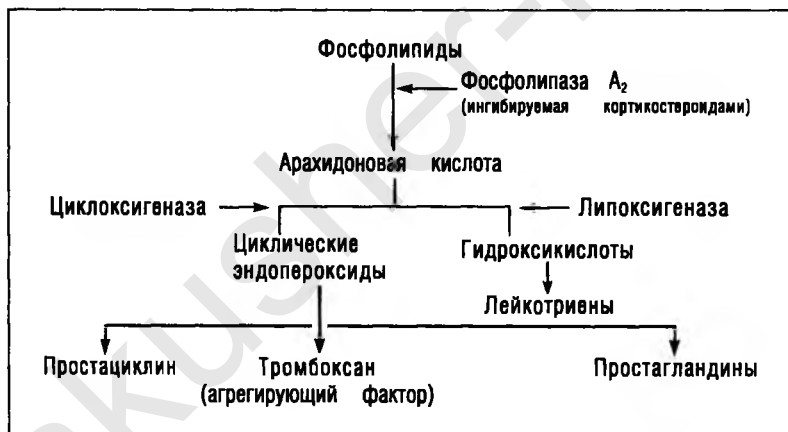
У простагландинов серии E в положении 11 находится гидроксильная, а в положении 9 — оксогруппа. Простагландины серии F имеют две гидроксильные группы в положениях 9 и 11.

И те, и другие имеют гидроксильную группу в положении 15, C-5 и C-6 атомы простагландинов с индексом «2» связаны дополнительной двойной связью.

По второму пути арахидоновая кислота под действием целого набора липоксигеназ превращается в ряд лейкотриенов типа (4.72). (Murphy, Hammarström, Samuelsson, 1979). Эти соединения вызывают более длительное, чем гистамин, воспаление и считаются ответственными за большинство неприятных симптомов при астме.

Создание новых лекарственных веществ на основе простагландинов осложняется нестабильностью последних, а также их способностью вызывать полезные или вредные эффекты в зависимости от места действия. Стабильность синтетических аналогов удастся повысить введением в положение 15-метильной группы, защищающей аллильную группу от действия 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы.

Схема ферментативного синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты



С простагландинами связано и установление еще одного, важного для терапии, факта, а именно: противовоспалительное действие многих веществ, сильно отличающихся друг от друга своим химическим строением, в действительности связано с их способностью ингибировать различные ферменты, участвующие в метаболизме арахидоновой кислоты. Это стало очевидным после открытия Vane (1971), показавшего, что противовоспалительное действие ацетилсалицило-

вой кислоты (4.73) связано с ее способностью ингибировать биосинтез ПГЕ₂ (4.70). Это ингибирование проявляется в значительно более низких концентрациях, чем необходимо для разобобщения фосфорилирования. Таков же механизм действия и других нестероидных противовоспалительных средств — индометацина (4.74), ибупрофена (4.75) и мефенамовой кислоты (Ferreira, Vane, 1974). Аналогично ибупрофену действует и напроксен. Все эти лекарственные вещества действуют эффективнее ацетилсалициловой кислоты, однако у них ярче выражены и побочные эффекты.

Анальгетики мягкого действия фенацетин и парацетамол, а также ацетилсалициловая кислота в дозах, снимающих головную боль, не влияют на синтез простагландинов.

Современными экспериментальными исследованиями установлено, что низкий уровень эндогенного ПГЕ₂ предотвращает у крыс энтероколит. Это обусловлено тем, что нарушение баланса между простагландинами и противовоспалительными цитокинами вовлекается в процесс хронического воспаления (Kandil et al., 1999).

Среди современных лекарственных средств при лечении язвенной болезни желудка Janke и соавт. (2000) сравнили 5 препаратов: циметидин, омепразол, сукральфат, бисмут и мизопростол. Лечение проводилось в течение 2, 4 и 6 недель. Установлено, что омепразол представляется препаратом выбора. К этому надо добавить, что большое количество работ посвящено профилактике повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта при применении нестероидных противовоспалительных средств, так как у 1–2% пациентов повреждается слизистая и необходимо выявление факторов риска, обуславливающих серьезные повреждения слизистой желудочно-кишечного тракта (Koch et al., 2000). В исследовании Rahme и соавт. (2000) указывается на высокую эффективность ацетаминофена (acetaminophen). Некоторые исследователи показали схожую эффективность фамотидина (famotidine) с мизопростолом в лечении различного рода гастропатий (Wu et al., 1998). Убедительным примером является рандомизированное исследование Chan и соавт. (2001) о применении низких доз мизопростола и напроксена против набуметона (nabumetone) для профилактики повторных геморрагий из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при использовании нестероидных противовоспалительных средств. Так, авторы, после выздоровления пациентов от язвенной болезни желудка, назначали им напроксен в дозе 500–1000 мг/день и мизопростол в дозе 200 мкг

внутри или набуметон в дозе 1 000–15 000 мг/день и плацебо. Препараты назначались в течение 24 недель. Установлено, что мизопростол или напроксен не оказывают более высокого эффекта по сравнению с набуметоном с целью вторичной профилактики кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Кроме того, ни низкие дозы мизопростола, ни набуметон не являются адекватными средствами для профилактики осложнений, вызываемых нестероидными противовоспалительными средствами у пациентов высокого риска.

Отметим также в первую очередь высокую частоту применения нестероидных противовоспалительных средств или мизопростола при ревматоидном артрите. Прежде всего обращает на себя внимание, что себестоимость лечения диклофенаком по сравнению с применением сочетания диклофенака (50 мг) и мизопростола (0,2 мг/день) в 3 раза позволило снизить себестоимость лечения с 72 700 американских долларов до 16 000 американских долларов (Kristiansen et al., 1999). По данным Davey, Meyer (2000), себестоимость эффективной профилактики мизопростолом при длительном применении нестероидных противовоспалительных средств при ревматоидном артрите составила 39 603 австралийских доллара и была приемлемой для пациентов. Эти данные подтверждают и Kosinski и соавт. (2000). Acevedo и соавт. (2001) сравнили рофекоксиб (rofecoxibe/Vioxx) в дозе 2,5 мг и артротек (arthrotec) (т. е. сочетание диклофенака 50 мг и мизопростола в дозе 200 мкг) у 483 пациенток в возрасте 62,11 лет. Установлено, что эффективность была схожей.

Здесь уместно напомнить результаты исследования Wasiak, Szmidi (1999) об эффективном лечении в течение 6 недель бронхиальной астмы мизопростолом. Установлено, что ПГЕ₁ предохраняет бронхоконстрикцию. Мизопростол применялся в дозе 800–1600 мкг/день.

Мизопростол: открытие мизопростола, химическая структура, фармакокинетика, клинические аспекты применения препарата

Мизопростол представляет собой синтетический аналог природного ПГЕ₁, т. е. синтетический 15-деокси-16-гидрокси-16-метилловый аналог природного ПГЕ₁ (рис. 1).

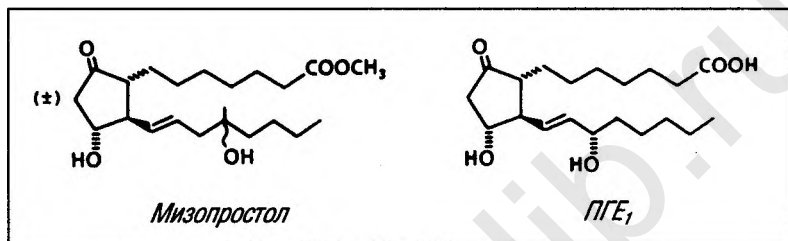


Рис. 1. Мизопростол — синтетический аналог ПГЕ₁

Открытый в компании «Searle» в 1973 году, мизопростол был подвергнут интенсивной клинической оценке с целью лечения язв и связанных с ними состояний (Watkinson et al., 1988). Мизопростол вызывает дозозависимое угнетение желудочной кислоты и секреции пепсина, а также увеличивает резистентность слизистой желудочно-кишечного тракта. Продемонстрирована его эффективность в лечении язв желудка и 12-перстной кишки, а также его эффективность в профилактике и лечении повреждений слизистой желудка и 12-перстной кишки, вызванных длительным применением нестероидных противовоспалительных средств (Roth et al., 1987).

Мизопростол экстенсивно абсорбируется из желудка и подвергается быстрой деэстерификации в биологически активный метаболит — мизопростоловую кислоту.

Средняя абсорбция после приема пероральной дозы составляет 88%; пик в плазме крови мизопростоловой кислоты достигается менее чем за 30 мин. Мизопростол разрешен для применения более чем в 60 странах и одобрен FDA (Комитетом по контролю за питанием и лекарственными средствами, США) в профилактике повреждений слизистой желудка при применении нестероидных противовоспалительных средств и терапии язвенной болезни желудка. Мизопростол является первым простагландином, обладающим эффективностью в ле-

чении пептических язв, и первым веществом, способным эффективно бороться с гастропатиями при длительном применении нестероидных противовоспалительных средств (Collins, 1990).

Клинический опыт применения мизопростол показал его эффективность при лечении язвенной болезни 12-перстной кишки у 60–80% больных при назначении этого препарата в дозе 800 мкг/день в течение 4 недель.

В общем мизопростол не более эффективен, чем H_2 -антагонисты — циметидин (cimetidine) и ранитидин (ranitidine). При язвенной болезни желудка эффект мизопростол был меньшим, чем при лечении язвы 12-перстной кишки. В исследованиях, проведенных со здоровыми испытуемыми и с пациентами с ревматоидными артритами, получавшими аспирин, напроксен, толметин (Tolmetin), ибупрофен или пироксикам, мизопростол был последовательно выше по эффективности в сравнении с плацебо, циметидином и сукральфатом (sucralfate) в профилактике гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными средствами. Главные из этих исследований были короткие по времени, но в длительных коллабораторных исследованиях (до 3 месяцев) эффективность мизопростол была выше, чем в группе с плацебо.

Самым неблагоприятным побочным эффектом является диарея при использовании мизопростол, которая чаще всего бывает умеренно выраженной, и эти явления могут быть минимизированы применением мизопростол после приема пищи. Цена мизопростол сравнима с другими препаратами, применяемыми при лечении язвенной болезни желудка. Как известно, пептические язвы отмечаются у примерно 4 миллионов пациентов в США и 350 000 случаев диагностируется каждый год (Richardson, 1989). Роль эндогенных простагландинов в патогенезе пептической язвы противоречива. Применение мизопростол для лечения пептической язвы 12-перстной кишки было разрешено FDA в 1984 году, а для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта — в 1985 году.

В 1988 году вещество получило IA классификацию (как важное терапевтическое средство) и в последующем стало применяться для профилактики вызванной нестероидными противовоспалительными средствами пептической язвы. Согласно FDA, мизопростол показан для профилактики язвенной болезни желудка (включая аспирин). Paul W. Collins открыл мизопростол и энипрост (eniprost) — аналог второй генерации.

Неблагоприятное влияние природных простагландинов

Природный простагландин Е угнетает секрецию соляной кислоты, т. к. слизистая оболочка желудка обладает исключительной способностью секретировать соляную кислоту. Parietalные клетки секретируют соляную кислоту в процессе окислительного фосфорилирования. Robert и соавт. (1967) продемонстрировали, что природный ПГЕ угнетает секрецию соляной кислоты. Так как превалирует теория «нет кислоты — нет язвы» («no acid — no ulcer»), простагландины стали сразу кандидатами для терапии пептических язв. Было исследовано много программ, так как эти проблемы включали: 1) быстрый метаболизм, проявляющийся в потере активности простагландинов при приеме внутрь, короткую длительность действия, когда простагландины назначали парентерально; 2) значительную частоту побочных эффектов; 3) химическую нестабильность.

Природные простагландины имеют 3 основных способа энзиматической деградации (рис. 2) у животных и человека.

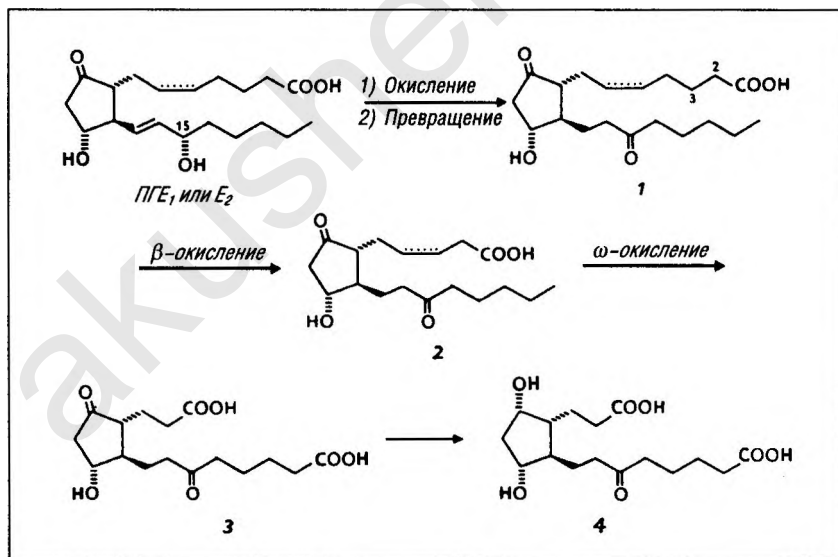


Рис. 2. Метаболизм природных простагландинов

Метаболизм

Производные арахидоновой кислоты — короткоживущие, быстро подвергающиеся гидролизу с образованием неактивных продуктов соединения. Обилие разрушающих их ферментов в легких, печени, почках и других органах ведет к полной потере биологической активности простагландинов уже после одного пассажа по кругу кровообращения.

Первой ступенью катаболизма является окисление гидроксида у 15-го атома углерода с участием 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы, что ведет к полной потере биологической активности. Наиболее высокое содержание этого фермента выявлено в легких, плаценте, селезенке и корковом слое почек, а относительно низкое — в мозге, яичниках и яичках. Активность фермента меняется под воздействием стероидных гормонов. Воздействию этого фермента подвержены простагландины семейств Е и F, а также ПГI₂.

Следующей ступенью деградации является восстановление двойной связи у 13-го атома углерода с участием фермента 13,14-простагландинредуктазы, имеющей высокую специфичность к 15-кетопростагландинам и распространяющейся вместе с 15-гидроксипростагландиндегидрогеназой. Метаболиты экскретируются с мочой (Г. Р. Берман, Б. В. Колдуэл, 1998). Наиболее быстро эти процессы окисления наблюдаются в 15-гидроксигруппе с последующим образованием кетонов и далее уменьшением 13,14-двойного связывания.

Результирующая метаболизма (на рис. 2, в положении 1) есть лишение биологической активности. Второй процесс представляет собой β -окисление в цепи карбоксиликовой кислоты (α -цепь) с общей реакцией в жирные кислоты. Эта реакция далее вовлекает дегидрогенацию углеродов 2 и 3 с последующим окислением в положении 3 и, наконец, образует динорный метаболит в положении 2 и уксусной кислоты. Второй момент идет в генерацию тетранора метаболита. Третьей точкой приложения этого каскада является ω -терминальная цепь. Окисление осуществляется у 20-го атома углерода и у 19-го атома углерода с образованием 19-гидроксиметаболита. Главный метаболит в моче природного простагландина есть положение 4, которое является продуктом всех 3 этих окислительных процессов.

Химически ПГЕ₁ имеют транс-двойное соединение С-13,14. На рис. 3 представлена структурная формула для ПГЕ₁, мизопростола и мизопростоловой кислоты (вверху, в центре и внизу соответственно).

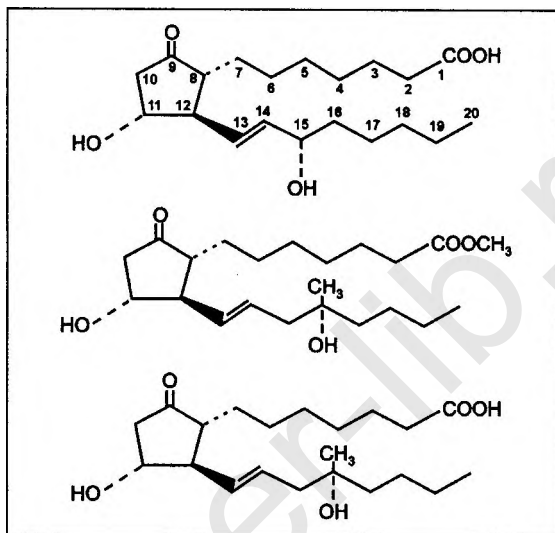


Рис. 3. Структурная формула ПГЕ₁ мизопростола и мизопростоловой кислоты (см. сверху вниз)

Мизопропол имеет родовое название ($\pm$) метиловый эфир 11 α ,16-дигидрокси-16-метил-9-оксипро-13-ен-1-овой кислоты и имеет молекулярную массу 382.54.

Препарат содержит 4 изомера и является водонерастворимым, вязким, жирорастворимым. Мизопропол есть 15-диокси,16-гидрокси,16-метил синтетический аналог природного ПГЕ₁ (см. рис. 3). Главное структурное изменение ПГЕ₁ есть перемещение 15-гидроксигруппы в соседнюю — 16-ю позицию. Эта модификация уменьшает общие, характерные для природного простагландина побочные эффекты, такие, как диарея, и дает полную антисекреторную силу и некоторую активность при оральном применении (Collins, 1985, 1990).

Добавление метильной группы в положении С-16, предохраняет метаболическое окисление гидроксильной группы, повышая тем самым два момента — силу действия мизопростола при приеме внутрь и длительность его действия.

Мизопростол, схожий с ПГЕ₁ и другими простагландинами, химически нестабилен при комнатной температуре. Дисперсия его в гидроксипропил-метилцеллюлозу увеличивает стабильность мизопростола (Garris, Kirkwood, 1989).

Эти изменения представляются чрезвычайно важными, так как известно, что простагландины играют важную роль в жизни клеток как в здоровом организме, так и при ряде заболеваний. Фактически простагландины образуются в каждой ткани и органе и проявляют себя как локально действующие субстанции, поэтому неудивительно, что они дисрегулируют различные побочные эффекты, когда вводятся системно. У лабораторных животных такие эффекты, как дрожание, тошнота, диарея, рутинно наблюдаются при назначении ПГЕ₁.

У человека применение простагландинов вызывает эритему лица, головную боль, абдоминальные боли, диарею, гипотензию, гипертермию и дрожь.

Природные и синтетические простагландины серии Е химически нестабильны. Дегградация продуктов простагландинов серии Е представлена на рис 4.

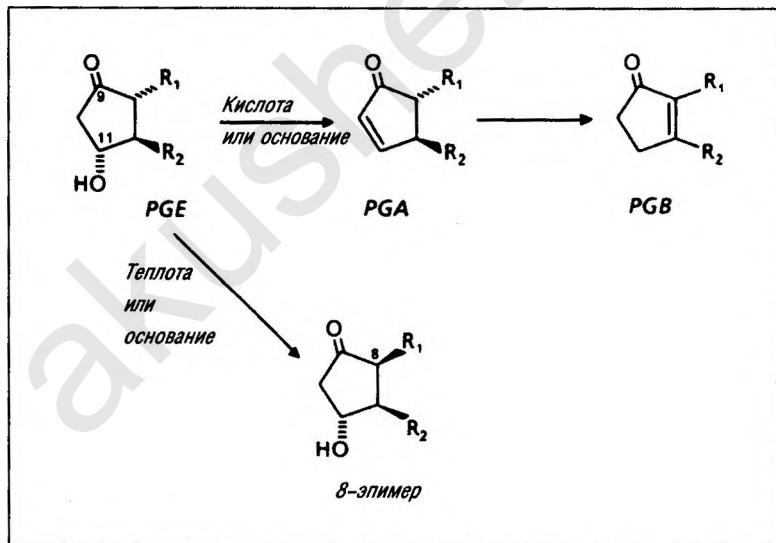


Рис. 4. Дегградация продуктов простагландинов серии Е

История открытия мизопростола

В начале 1970-х годов началась программа синтеза аналога ПГЕ₁ с объективным улучшением фармакологического профиля. При этом ведущая цель программы состояла в проявлении оральной активности и большей длительности действия, а также более избирательного биологического действия препарата; в решении проблемы химической стабильности. Не исключено, что потеря оральной активности ПГЕ₁ есть очень быстрое метаболическое окисление в положении С-15 гидроксигруппы. Факт, что некоторые исследователи (Robert, Magerlein, 1973) достигли оральной активности путем блокады окисления этой гидроксигруппы со смещением метильной группы С-15 или двух метильных групп в С-16 (стерическое ингибирование).

В результате соединение стало сильным, активным при оральном применении и длительно действующим ингибитором секреции соляной кислоты в желудке. К сожалению, селективность этого соединения не была улучшена Collins (1990). Структурная догма 1970-х годов предполагала, что гидроксигруппа в С-15 была абсолютно необходима для биологической активности (рис. 5), а Collins (1990) переместил гидроксигруппу в С-16 вместо С-15.

Ферментные исследования показали, что С-16 гидроксигруппа была также субстратом для фермента 15-дегидрогеназы, которая инактивирует натуральные простагландины. Это структурное изменение привело к образованию мизопростола, который был приблизительно в 35 раз сильнее и более активен, чем 16-водородное соединение при внутривенном введении, возросла оральная активность и повысилась длительность его действия (Dajani et al., 1976; Collins et al., 1977).

В общем, мизопропол показал улучшение селективности, несмотря на наличие побочных эффектов. Например, антисекреторные и диарей-

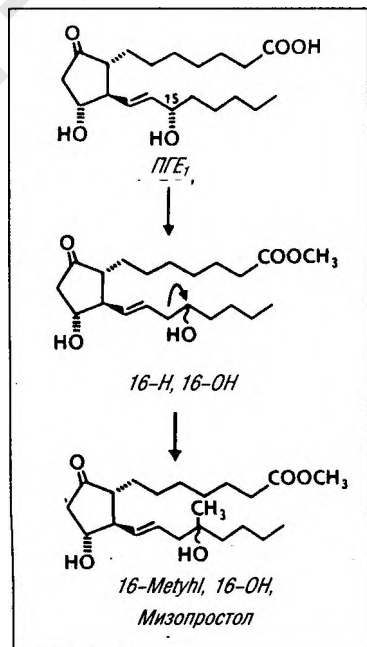


Рис. 5. Открытие мизопростола

ные свойства у животных были больше у мизопростола, чем для (15)-15-метил- и 16,16-диметил ПГЕ₂ (Collins et al., 1983). Более того, не выявлены влияния на функцию тромбоцитов, гипотензивный или гиперосмотический эффекты у мизопростола. Отмечен стимулирующий эффект на матку (Lewis, 1985).

Стабильность и фармацевтическое образование

Мизопростол представляет собой вязкое масло за счет химической деградации природного ПГЕ. Дисперсия мизопростола и гидроксипропилметиловой целлюлозы (НРМС) обеспечивает стабильность препарата по сравнению с чистым химическим веществом (Sanvordever, 1981).

Синтез и стереохимия

В середине 1960-х годов простагландины стали чрезвычайно привлекательны для синтетической химии, в плане не только их потенциального терапевтического применения, но и также изменений в структуре и стереохимии комплексов. Последние годы ознаменовались различными модификациями синтеза простагландинов (Bindra, 1977).

На рис. 6 показано дальнейшее усовершенствование схемы синтеза некоторых синтетических простагландинов, проведенное в компании «Searle» Collins (1986), а также в результате независимых исследований и в других лабораториях (Kluge et al., 1972; Sih et al., 1972; Floyd, Weiss, 1973).

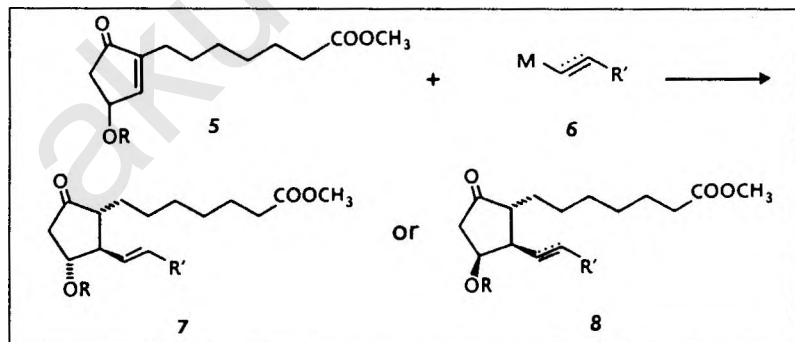


Рис. 6. Синтез некоторых синтетических простагландинов, проведенный P. W. Collins (1986)

В современном варианте синтез мизопроста представлен на рис. 7 (по Collins, 1990).

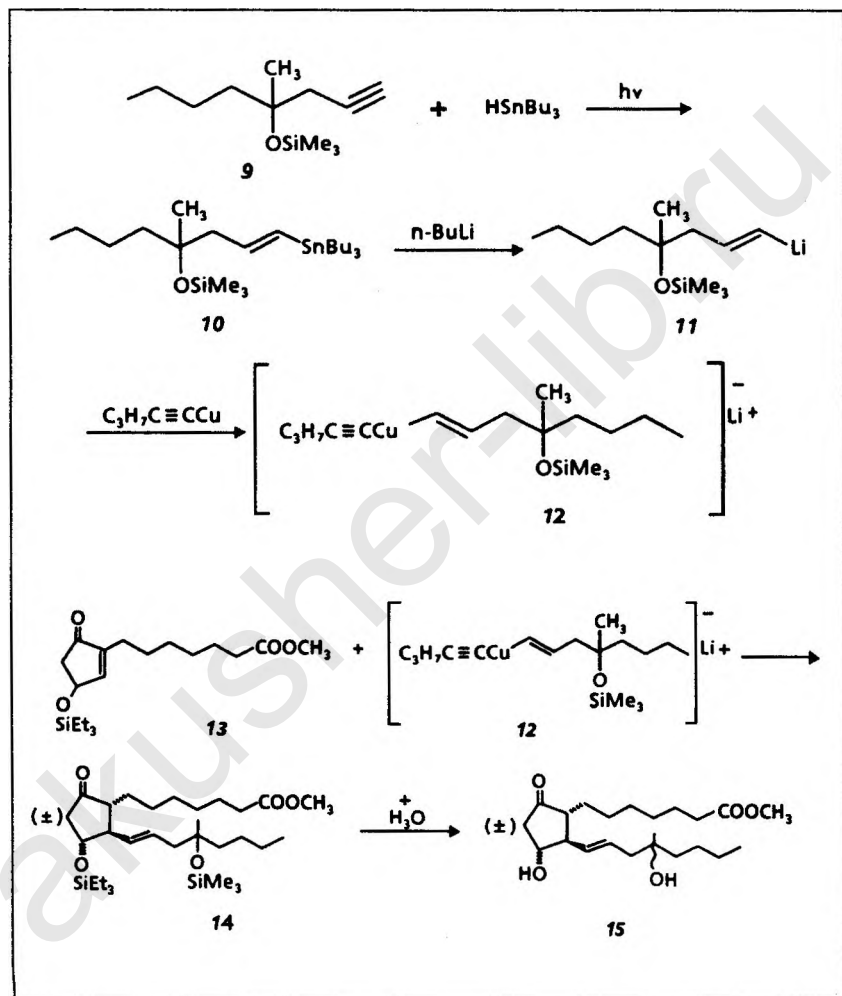


Рис. 7. Синтез мизопроста

Взаимосвязь структура — активность

За счет улучшения взаимосвязи структура — активность была повышена длительность действия, уменьшено количество побочных эффектов и улучшена химическая стабильность. Это стало возможным благодаря исследованию карбоксильной группы, альфа-цепи, циклопентанового кольца и омега-цепи.

Доклиническая фармакология

Доклиническая фармакология мизопростола представлена в обстоятельном обзоре Bauer (1985).

- А. В экспериментальных исследованиях с желудочной фистулой изучено детально антисекреторное действие мизопростола в дозах 1 и 3 мг/кг, которые вызывали существенное уменьшение (на 40%) выделения общей соляной кислоты.
- Б. Показан механизм антисекреторной активности мизопростола.
- В. В экспериментальных моделях на крысах изучено противоязвенное действие мизопростола в различных дозах — от 10–30 мкг/кг до 50 и 75 мкг/кг массы тела.
- Г. Изучен механизм протективного действия на слизистую желудка мизопростола в дозах 10–150 мкг/кг на различных экспериментальных моделях у крыс.
Эти исследования позволили установить, что природные простагландины играют важную физиологическую роль в поддержании в нормальном состоянии слизистой желудочно-кишечного тракта и действие мизопростола на факторы резистенции слизистой желудка и кишечника является сходным с натуральными простагландинами (Wilson, 1988).
- Д. Фармакологический профиль мизопростола.
Мизопростол был оценен в различных тестах, как *in vitro*, так *in vivo*, с целью разностороннего изучения влияния препарата на различные органы и системы животных и человека.

Особое внимание было обращено на изучение диарейной активности мизопростола, так как этот эффект характерен для простагландинов группы Е. Так, в эксперименте у мышей для вызывания диареи ЕД₅₀ составила 42 мкг/кг по сравнению с 94 мкг/кг для ПГЕ₁-метил-эстера (Bauer, 1985). У крыс для вызывания диареи мизопростолом ЕД₅₀ составила 360 мкг/кг при интрагастральном введении по сравнению с ЕД₅₀ 10 мкг/кг для 16, 16-диметил ПГЕ₂-метил-эстер (Collins et al., 1983).

Исследования функции сердечно-сосудистой системы показали временный гипотензивный эффект при внутривенном введении 2–4 мкг/кг мизопростола анестезированным кроликам. Однако у собак введение мизопростола в дозе 30 мкг/кг интрагастрально не вызывало существенных изменений величин АД, ЧСС или ЭКГ. У морских свинок мизопростол в дозах от 10 до 1000 мкг/кг оказывал бронходилатирующий эффект при внутривенном введении или путем ингаляции.

Мизопростол не оказывает влияния на функцию тромбоцитов, в частности агрегацию тромбоцитов, и не выявлено эстрогенного, прогестагенного или андрогенного агонизма и антагонизма. У хомячков не выявлено антифертильной активности, нет угнетения гонадотропной секреции гипофизом.

Мизопростол оказывает ингибирующее влияние на выделение аллергенов в анафилактическом тесте у крыс при введении его интраперитонеально в дозе 0,125 мг/кг. Эта активность характерна для многих простагландинов группы Е. Мизопростол не увеличивает и не уменьшает иммуносупрессию при проведении химиотерапии, вызванную циклофосфамидом, адриамицином или 5-флюорацитом у мышей. Изучено влияние мизопростола на центральную нервную систему и функцию почек. Установлено, что только очень высокие дозы мизопростола — 4,5 и 9,0 мг/кг, введенные интраперитонеально, оказывают седативный эффект у крыс. Мизопростол, введенный интрагастрально в дозах 10, 30 или 100 г/кг, не оказывал влияния на время сна, вызванного гексобарбиталом, у крыс.

Мизопростол не оказывает диуретического эффекта.

Таким образом, мизопростол в приемлемых дозах свободен от ряда эффектов, характерных для других простагландинов, в отношении влияния на желудочно-кишечный тракт.

Интрагастральное или парентеральное введение мизопростола собакам вызывает существенное угнетение секреции соляной кисло-

ты в дозах ниже 3,0 мкг/кг и 0,30 мкг/кг соответственно (Baueg, 1985).

Мизопростол угнетает секрецию соляной кислоты прямым действием на париетальные клетки, которые секретируют соляную кислоту, в эксперименте на животных *in vitro*. В других экспериментальных исследованиях на собаках мизопростол, вводимый в дозах, более чем в 30 раз превышающих эффективную интрагастральную антисекреторную дозу, не оказывает эффекта на центральную нервную систему, функцию почек или эндокринную систему. Мизопростол обладает уникальными свойствами протективного действия на слизистую желудка и кишечника при воздействии различных ulcerогенных веществ. Эти исследования показывают, что мизопростол является безопасным средством с селективным антисекреторным действием на слизистую желудка и протективными свойствами на слизистую желудочно-кишечного тракта.

Глава 2

Фармакология, фармакокинетика, метаболизм мизопроста

Фармакокинетика и метаболизм мизопроста были проведены у экспериментальных животных (крыс, мышей, собак, обезьян) и человека с использованием также ($5,6\text{-}^3\text{H}$) или ($17,18\text{-}^3\text{H}$) мизопроста для изучения β -окисления. Позднее были проведены исследования с использованием радиоиммунологических методов для определения свободной кислоты мизопроста, главного метаболита, биологически активного в плазме крови (Schoenhard et al., 1985; Karim, 1987).

Абсорбция

Мизопростол быстро абсорбируется и деэстерифицируется в его свободную кислоту (в положении 18, рис. 8). Так как он быстро подвергается конверсии в положение 18, поэтому концентрацию мизопроста нельзя измерить адекватно в плазме крови; таким образом, абсорбция может быть определена путем анализа общей радиоактивности. Абсорбция была почти полной у всех млекопитающих и экстенсивно определяется у человека с экскрецией препарата в моче, которая составляет 65–73% общей радиоактивности при применении оральной дозы $17,18$ -тритиум-меченного мизопроста, диспергированного (растворенного) в гидроксил-метилцеллюлозе.

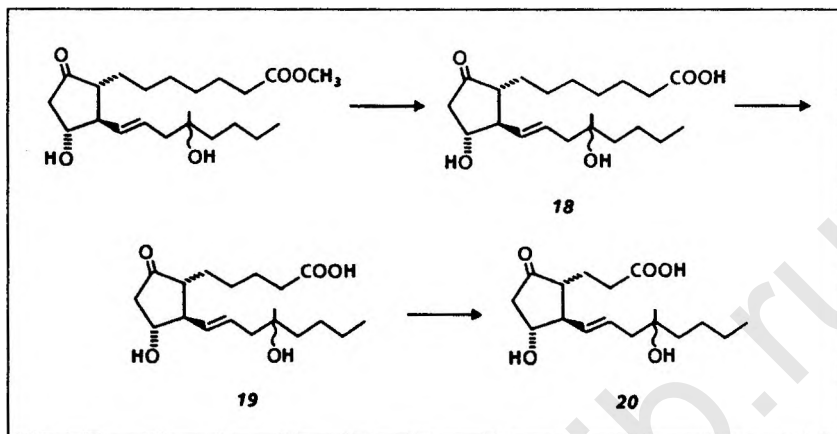


Рис. 8. Метаболизм мизопроста

Распределение

В экспериментах у животных, в частности у крыс, при приеме внутрь ($17,18\text{-}^3\text{H}$) мизопроста концентрация его в желудочно-кишечном тракте, в ткани печени и почек была в 6–7,3 раза выше, чем в плазме крови. Соотношение концентрации в плазме крови и ткани было менее единицы для всех исследованных тканей. Клиренс радиоактивности был, по существу, полным через 24 ч после введения препарата.

Свободная кислота мизопроста связывалась приблизительно с 85% белками сыворотки как у юных, так и пожилых людей, и концентрация мизопроста была независимой. С исключением салициловой кислоты (25% уменьшения в дозе 300 мкг/мл) белок связывал мизопропол независимо от этого влияния салициловой кислоты.

Метаболизм и экскреция

После его быстрой деэстерификации в положении 18 (рис. 8) мизопропол в дальнейшем метаболизируется к более полярным соединениям у крыс, собак, обезьян и человека. Не выявлено интактного (неизмененного) мизопроста в образцах плазмы крови человека.

Период полураспада *in vitro* составил 6,4 мин для деэстерифицированного мизопростола, инкубированного в плазме крови человека при температуре 37 °С. b-окисленный динол (19) и тетраол (20) (см. рис. 8) являются метаболитами, которые были изолированы и идентифицированы в моче человека по сравнению со стандартом. Существенно отметить, что у метаболитов 19 и 20 не выявлено биологической активности. Дополнительные метаболиты у человека были идентифицированы газовой хроматографией (масс-спектрометрия).

Следует подчеркнуть, что масс-спектрометрия внесла существенный вклад в развитие различных областей аналитической химии и к настоящему времени завоевала прочные позиции в качестве мощного инструментального метода анализа. Этот метод отличается универсальностью, высокой чувствительностью (предел обнаружения веществ составляет несколько пикограммов) и возможностью получать ценную информацию о структуре исследуемых соединений (Т. Кастер, А. Нидервизер, 1986). Масс-спектрометрией был обнаружен ПГФ-аналог в положении 20 и дериват в положении 20-w-карбоксиликовая кислота.

Элиминация полураспада общей радиоактивности в плазме крови была 4,2 ч или менее для крыс, собак, обезьян и около 1,6 ч для человека.

В плазме крови элиминация полураспада биологически активной мизопростоловой кислоты (положение 18, рис. 8) была только 20 мин для человека (Karim, 1987).

Быстрый и экстенсивный метаболизм мизопростола рефлексивно отражался в экскретируемой моче для всех видов млекопитающих. В то же время неизмененный мизопростол не определялся в моче. Эксперименты у животных — крыс и собак показали, что у 1–3% (крыс) и 4% (у собак) мизопростоловая кислота была экскретирована с мочой, собранной в течение 0–24 ч после орального введения мизопростола. Наибольшая радиоактивность мочи была обусловлена полярным материалом, включающим метаболиты динола и тетранола.

Около 80% общей радиоактивности определяется в моче и кале и элиминируется на протяжении первых 24 ч после введения препарата крысам, собакам и человеку. Двойное количество мизопростоловой кислоты и метаболитов мизопростола экскретируется с мочой и калом у человека и собак.

Изучение фармакокинетики мизопростола в клинике

Фармакокинетика мультидоз

Не выявлено статистически достоверных различий между 1-м и 4-м днями пика концентрации ($C_{\max}$) распределения препарата, определяемого общей площадью, расположенной под кривой изменения концентрации лекарственного препарата во времени (AUC) и элиминации лекарства, т. е. его выведения из организма ($t_{1/2}$ — период полувыведения) у здоровых испытуемых, которые получали мизопростол в дозе 400 мкг каждые 4 ч в течение 4 дней в условиях приема пищи. Следует напомнить, что фармакокинетика рассматривает «участь лекарственного препарата» в организме с момента его введения до момента его выведения из организма. Поэтому именно концентрация лекарственного препарата (а не введенная доза этого препарата) в плазме крови обычно лучше всего коррелирует с фармакодинамической реакцией. Кроме того, большинство лекарственных препаратов вводят через рот, и отсюда следует, что абсорбции при пероральном введении лекарственного препарата должно быть уделено самое большое внимание. Процесс абсорбции включает в себя два параметра: скорость и объем поступления лекарственного препарата в систему кровообращения. Подавляющее большинство лекарственных препаратов абсорбируется из тонкого кишечника (12-перстная кишка, тощая кишка, подвздошная кишка) (В. А. Ритшел, 1987).

По данным Karim (1987), продемонстрировано, что не имеют место ни аккумуляция, ни изменения в фармакологических параметрах мизопростоловой кислоты после неоднократных доз мизопростола. Продemonстрировано также, что низкие дозы мизопростола (колебания в мкг) приводят к низким уровням препарата, в частности мизопростоловой кислоты, в плазме крови (колебания в пикограммах). Поэтому для изучения фармакокинетики мизопростола используется комплекс методик, радиоиммунологический метод. Данные должны быть интерпретированы с помощью комбинации местных и системных эффектов вещества. Karim (1987) установил, что:

- экстенсивный (обширный) метаболизм мизопростола определяется во время и/или до гастроинтестинальной абсорбции;

- несколько метаболитов образуются и в неизменном виде определяются в плазме крови или моче;
- определяется биологическая активность метаболита препарата в плазме крови — мизопростоловая кислота (SC-30695), деэстрифицированный дериват мизопростола;
- абсорбция мизопростола и /или мизопростоловой кислоты происходит чрезвычайно быстро, в результате чего пик в плазме крови мизопростоловой кислоты достигается менее чем за 15 минут. При этом абсорбция, возможно, происходит в желудке;
- элиминация полураспада мизопростоловой кислоты короткая — менее чем 30 мин;
- не установлено аккумуляции мизопростоловой кислоты в плазме крови при приеме внутрь 400 мкг препарата с 12-часовым интервалом между приемами препарата.

Как известно, природные простагландины оказывают влияние на желудочно-кишечный тракт, включая угнетение соляной кислоты и предохраняющая слизистую от различных вредных воздействий.

Мизопростол (Cytotec; SC-29333; (±) метиловый эфир (11a, 13E)-11, 16-дигидрокси-16-метил-9-оксипрост-13-ен-1-овой кислоты), аналог синтетического ПГЕ₁ (рис. 9) — противоязвенное средство, которое оказывает антисекреторный и цитопротективный эффекты.

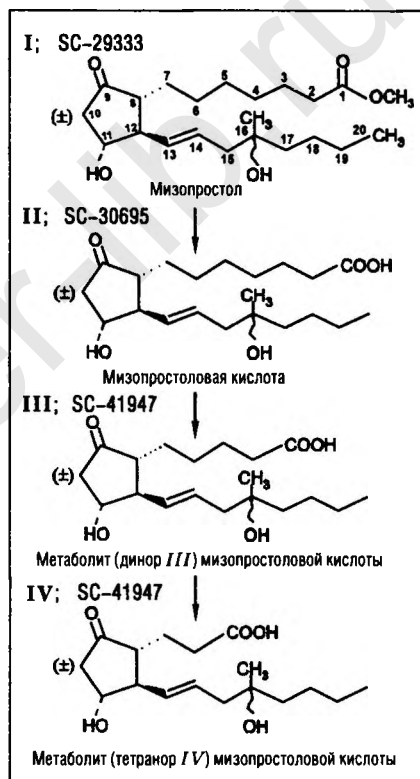


Рис. 9.
Структура мизопростола (I), его биологически активной мизопростоловой кислоты (II) и ее неактивных метаболитов (динор (III) и тетранор (IV))

Физико-химические свойства мизопростола: имеет молекулярный вес 388,54 с эмпирической формулой $C_{22}H_{38}O_5$ и существует приблизительно в смеси 1:1 двух диастереомеров. Он стабилизируется 1:100 дисперсией гидроксипропил-метилцеллюлозы.

Основные фармакологические свойства вещества не изменяются, когда мизопропол вводится в виде дисперсии с гидроксипропил-метилцеллюлозой.

Распределение и метаболизм тритий-меченного мизопростола был изучен у 6 здоровых испытуемых в возрасте $25,7 \pm 4,0$ года, ростом $175,3 \pm 9,2$ см и массой тела, равной $75,6 \pm 4,0$ кг, которые получали однократную дозу мизопростола ($17,18\text{-}^3\text{H}$) с водой, равную $386 \pm 19,6$ мкг в виде дисперсии с гидроксипропил-метилцеллюлозой. Использовалась высокоэффективная жидкостная хроматография, применяемая в клинических и аналитических лабораториях. Установлено, что через 5 мин после применения пероральной дозы показано существенным образом отсутствие радиоактивности, связанной с неизмененным веществом (рис. 10).

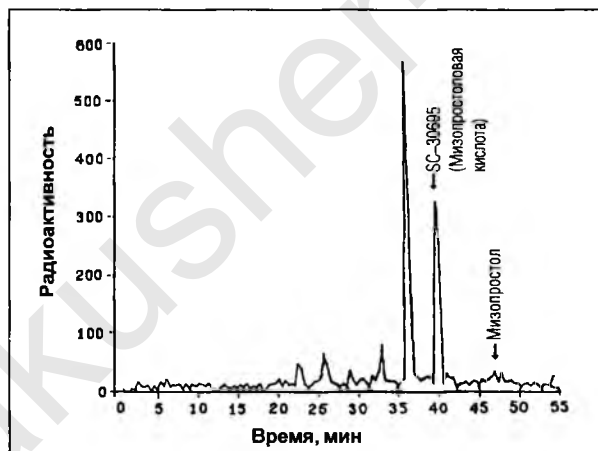
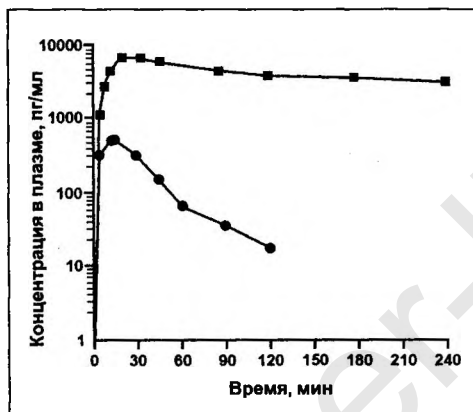


Рис. 10. Распределение и метаболизм тритий-меченного мизопростола

Одним из главных метаболитов в плазме крови является биологически активный деэстерифицированный метаболит — мизопропостоловая кислота (SC-30695). Другими метаболитами были полярный (противоположный) неактивный динор (III) и тетранор (VI) — метаболиты мизопропостоловой кислоты.

В среднем в плазме крови концентрация — временные кривые общего ($^{17,18}\text{H}$) мизопростола и мизопростоловой кислоты представлены на рис. 11. Средний ($\pm$ SD) пик концентрации в плазме крови (C_{max}) составляет $6,08 \pm 1,64$ пикограмм, общий ($^{17,18}\text{H}$) эквивалентный мизопростоловой кислоты (мг) составил 499 ± 15 пикограмм мизопростоловой кислоты/мг, определяются через 30 ± 0 мин и $12 \pm 2,9$ мин соответственно. Снижение в плазме крови ($^{17,18}\text{H}$)



мизопростола связано с периодом его полураспада ($t_{1/2}$), равным $1,51 \pm 0,44$ (быстрая фаза) и $177 \pm 63,7$ (медленная фаза). Элиминация $t_{1/2}$ биологически активной мизопростоловой кислоты составила только $20,6 \pm 2,2$ мин.

Рис. 11.

Концентрация мизопростола и мизопростоловой кислоты в плазме крови

Кумулятивная экскреция радиоактивного мизопростола у 6 здоровых испытуемых в моче и кале представлена на рис. 12.

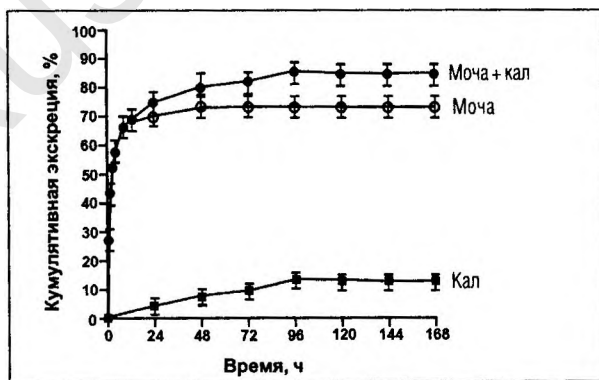


Рис. 12. Кумулятивная экскреция радиоактивного мизопростола

Было установлено, что в течение 7-дневного периода времени $73,2 \pm 11,3\%$ введенной радиоактивной дозы экскретируется с мочой. Большинство этой экскреции определяется в первые 24 ч. Высокоэффективная жидкостная хроматография титрованного материала указывает на наличие соединения в образцах мочи в первые 0–1 ч, как это показано на рис. 13.

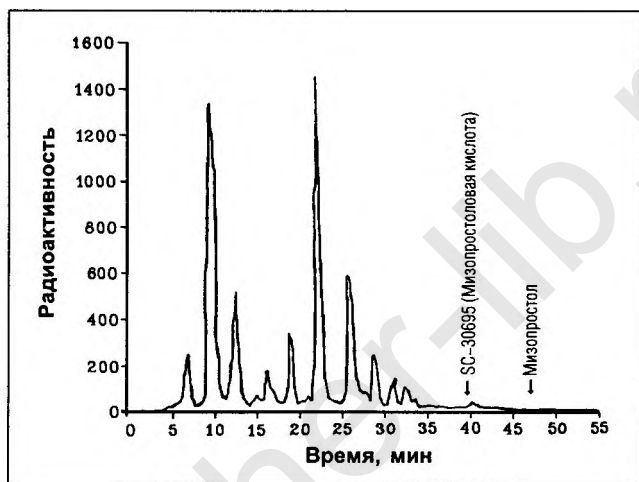


Рис. 13. Экскреция с мочой мизопростола и мизопростоловой кислоты

Общая экскреция с мочой неизмененного мизопростола и его метаболита-кислоты составляет менее чем 1% общей дозы препарата. Большинство общей радиоактивности мочи было из-за полярных соединений, которые включают динор (III) и тетранор (VI) метаболиты.

Экскреция с калом по данным радиоизотопной радиоактивности составляет $14,7 \pm 7,7\%$ дозы и ее экскреция ($^{17,18}\text{H}$) в первые 24 ч была менее чем 5% от общей дозы. Определение радиоактивности мизопростола в кале было исключительно обусловлено наличием полярных метаболитов мизопростола. Наличие радиоактивности в кале было присуще не за счет неабсорбированного соединения, а связано с билиарной экскрецией метаболитов мизопростола. Экскреция радиоактивного мизопростола с мочой и калом была в среднем по крайней мере 88% оральной дозы препарата ($^{17,18}\text{H}$) мизопростола.

Так как мизопростоловая кислота является главным биологически активным метаболитом в плазме крови, то с применением чувствительного и специфического радиоиммунного метода был определен лимит его в плазме крови, который составил 23 пикограмма/мл для этого метаболита.

Взаимосвязь между дозой мизопростола и уровнем мизопростоловой кислоты

Взаимосвязь между пероральной дозой мизопростола и уровнями в плазме крови его метаболита — мизопростоловой кислоты представлена на рис. 14.

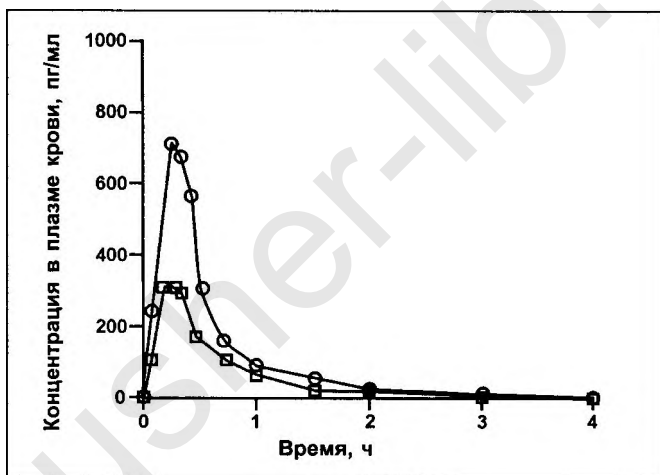


Рис. 14. Взаимосвязь между дозой мизопростола и уровнем мизопростоловой кислоты (см. разъяснения в тексте)

В этом исследовании 24 здоровых испытуемых в возрасте $27 \pm 4,2$ года, ростом $174 \pm 6,5$ см и массой тела $70,0 \pm 5,8$ кг получили 200 мкг сайтотека в виде таблетки и 400 мкг препарата (2 таблетки сайтотека) утром в условиях приема пищи в рандомизированном исследовании. Временной интервал между назначениями этих двух доз составил 3 дня. Образцы крови брались часто с интервалом до 4 ч для измерения уровня мизопростоловой кислоты в плазме крови радиоиммунным методом.

Установлено, что повышение дозы мизопроста с 200 мкг до 400 мкг приводит к почти удвоенному уровню в плазме крови мизопростоловой кислоты: $C_{\max}$ повышается с 397 ± 143 до 835 ± 385 пикограмм/мл ($p < 0,05$), в то время как AUC (0–4) повышалось с 205 ± 94 пикограмм до 392 ± 156 пикограмм/ч/мл ($p < 0,05$). Эти показатели не только подтверждают точность радиоиммунологического метода для измерения уровня мизопростоловой кислоты, также была установлена пропорциональная доза в пределах 200–400 мкг мизопроста для приема внутрь.

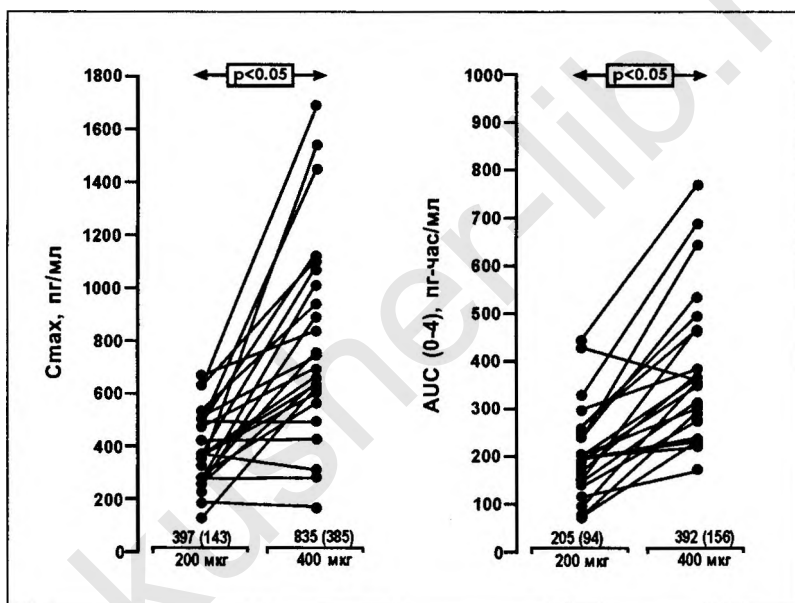


Рис. 14. Взаимосвязь между дозой мизопроста и уровнем мизопростоловой кислоты (продолжение)

Биологическая активность таблетированного мизопроста определялась путем измерения постоянной концентрации в плазме крови мизопростоловой кислоты у 12 здоровых субъектов в возрасте $28 \pm 4,8$ года, ростом $173 \pm 8,6$ см и массой тела $70,0 \pm 4,7$ кг. Каждый испытуемый получал 400 мкг мизопроста с интервалом в 12 ч в течение 4 дней вместе с приемом пищи.

Средний уровень в плазме крови кривой концентрация — время мизопростоловой кислоты у 24 испытуемых после приема 400 мкг препарата представлен на рисунках 15 и 16.

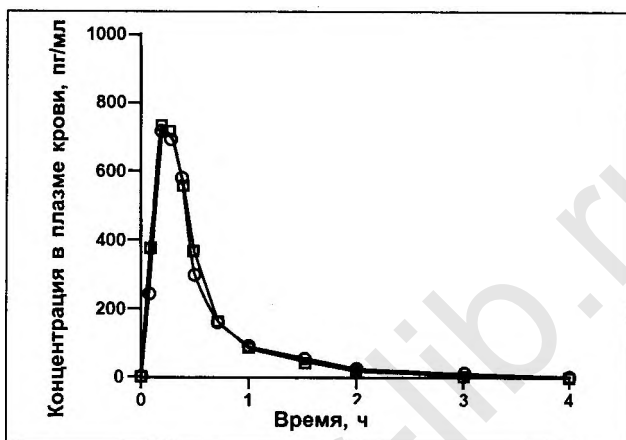


Рис. 15. Кривая концентрация — время мизопростоловой кислоты в плазме крови после приема 400 мкг мизопростола

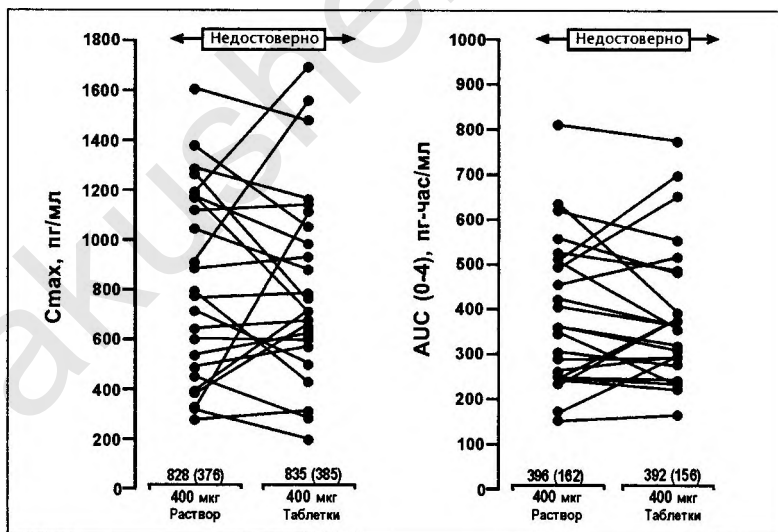


Рис. 16. Концентрация мизопростоловой кислоты в плазме крови при приеме 400 мкг мизопростола в виде раствора или таблеток

Средняя концентрация в плазме крови мизопростоловой кислоты на 1-й и 4-й день представлена на рис. 17, а индивидуальные уровни мизопростоловой кислоты — $C_{\max}$ и AUC (0-12) — на рис. 18.

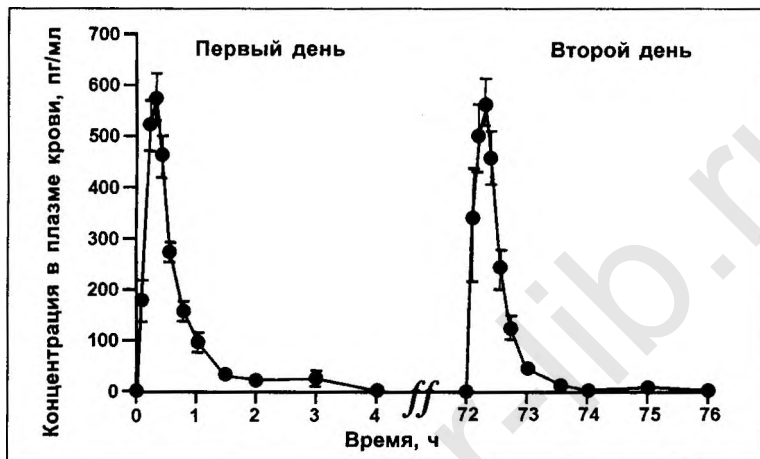


Рис. 17. Средняя концентрация мизопростоловой кислоты (пг/мл)

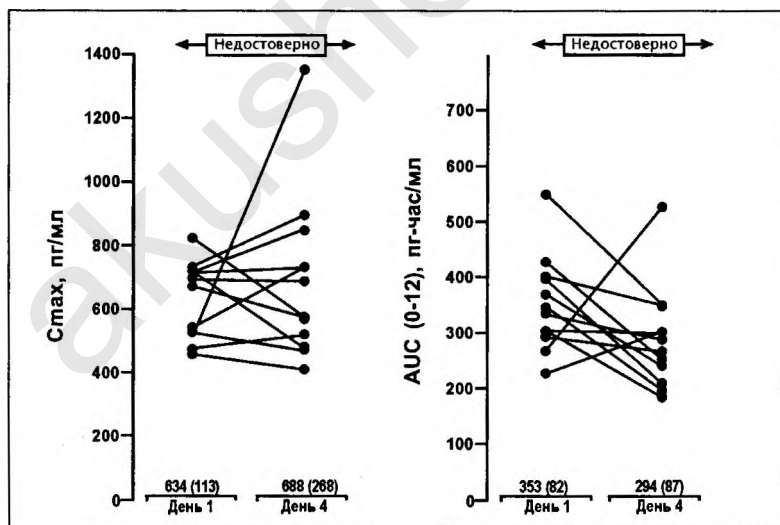


Рис. 18. Индивидуальные уровни мизопростоловой кислоты

Индивидуальная и средняя элиминация ($t_{1/2}$) мизопростоловой кислоты на 1-й и 4-й день показана на рис. 19.

Было установлено, что доза мизопростола 400 мкг образует в среднем ($\pm$ SD) $C_{\max}$ и AUC (0–12 и $t_{1/2}$ уровни соответственно 634 ± 113 пикограмм/мл, 353 ± 82 пикограмм/час/мл и $26,9 \pm 12,1$ мин (1-й день) и $17,6 \pm 7,1$ мин на 4-й день. Не выявлено статистически достоверных различий в этих фармакологических параметрах на 1-й и 4-й дни приема мизопростола.

Таким образом, не отмечено ни аккумуляции, ни изменений в фармакологических параметрах мизопростоловой кислоты при применении мультидоз мизопростола.

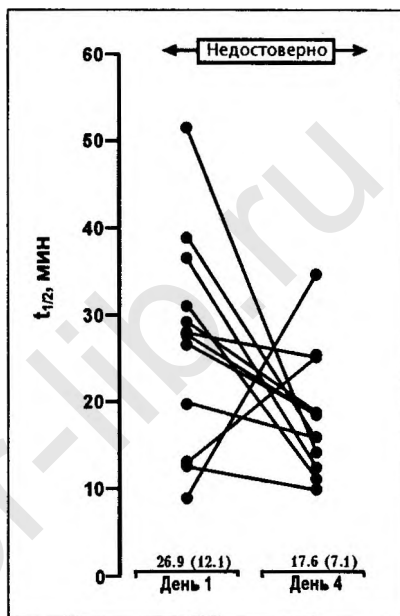


Рис. 19. Индивидуальная и средняя элиминация ($t_{1/2}$) мизопростоловой кислоты

Влияние пищи на абсорбцию

В случаях, когда мизопростол вводили здоровым испытуемым после приема пищи с высоким содержанием жира в завтраке, имело место значительное снижение абсорбции ($C_{\max}$), но без изменения величин продолжительности абсорбции (AUC). Таким образом, неблагоприятные эффекты из-за высокого пика в плазме крови мизопростоловой кислоты могут быть уменьшены путем применения мизопростола после приема пищи.

Влияние возраста

После приема однократной дозы 400 мкг мизопростола средняя $C_{\max}$ и элиминация $t_{1/2}$ уровней достоверно не различались между пожилыми (≥ 65 лет) и молодыми (18–40 лет) субъектами. Уровень

AUC был существенно выше в группе пожилых пациентов. Эти различия, которые, кстати, для клиники несущественны, могли быть обусловлены уменьшением клиренса и/или распределением объема.

Антисекреторная активность

Наименьшей дозой мизопростола, которая оказывает антисекреторный эффект во всех исследованиях, является доза 200 мкг (внутрь).

В ряде контролируемых исследований показана эффективность мизопростола в уменьшении секреции желудка у здоровых испытуемых (Dajani, 1986). Доза мизопростола, равная 200 мкг, существенно уменьшает объем, концентрацию соляной кислоты, высвобождение кислоты и активности пепсина, начиная с 30 мин после приема препарата с длительностью действия свыше 2 ч (рис. 20). У человека оральная доза мизопростола 200–800 мкг уменьшает среднюю базальную секрецию более чем на 90% (Wilson et al., 1986). В дозе 200 мкг мизопростол существенно угнетает на следующее утро (после ночи) выход

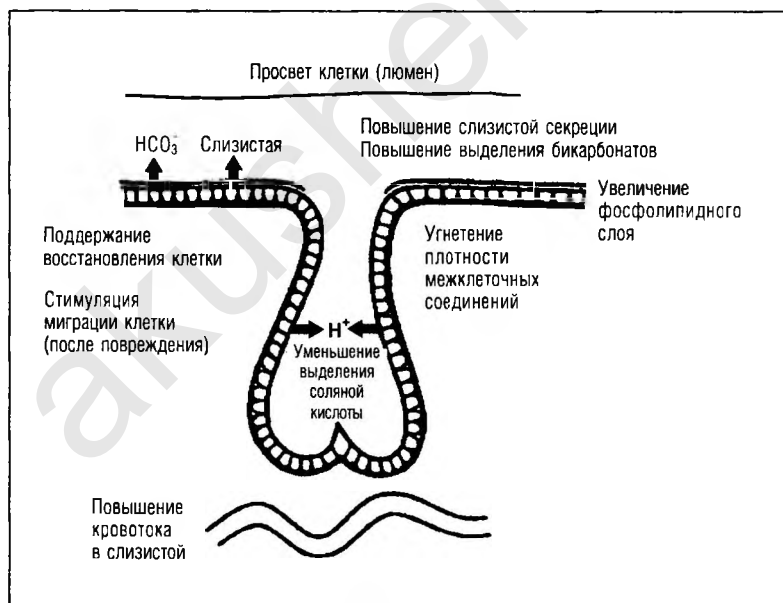


Рис. 20. Схема действия мизопростола на слизистую секрецию желудка

соляной кислоты в течение 3 часов, но не увеличивает существенно желудочную секрецию (Akdamar et al., 1982). Мизопростол в дозе 50–100 мкг не оказывает существенного влияния на выход соляной кислоты или на объем секреции соляной кислоты.

Однократная доза мизопростола 50, 100 и 200 мкг уменьшает гистамин-стимулированное базальное выделение соляной кислоты на 86,0, 97,6 и 100% соответственно (Steiner, 1985).

Мизопростол в дозе 200–800 мкг уменьшает желудочную секрецию, стимулированную кофе и пентагастрином, от 45 до 65% (Niwa et al., 1986; Savarino et al., 1988).

У здоровых субъектов мизопростол в дозе 100 и 200 мкг существенно уменьшает стимулированную пищей секрецию соляной кислоты, ее выделение и выход в 2–3 раза (Salmon, Barton, 1986; Davis et al., 1988). Savarino и соавт. (1988) сравнили антисекреторную активность мизопростола в дозе 400 мкг внутрь с ранитидином в дозе 150 мг у 16 пациентов с диагностированной эндоскопической язвой желудка, отметив положительный эффект. Мизопростол в дозе 200 мкг угнетает базальную секрецию желудка в течение 60–90 мин (Nakamura et al., 1986). Несмотря на то что доза мизопростола 50 или 100 мкг не вызывает существенных изменений в желудочной секреции, необходимо все же отметить, что доза препарата 200 мкг существенно угнетает после ночного отдыха секрецию желудка в течение до 5,5 часа (Akdamar et al., 1982; Mutoh et al., 1986). Напротив, стимулированная пищей желудочная секреция существенно бывает угнетена мизопростолом в дозе 200 мкг в течение 3 часов. Доза мизопростола 100 мкг была эффективной в течение 2 часов, а доза 50 мкг оказалась неэффективной (Davis et al., 1988). Мизопростол оказывает также влияние на образование гастрина. Многие химические, нервные и гуморальные факторы участвуют в регуляции секреции желудком соляной кислоты. Этот процесс стимулируется гастрином. Гастрин в настоящее время — наиболее изученный стимулянт секреции кислоты.

Мизопростол дозозависимо (50–200 мкг) угнетает гистамин-стимулированную общую кислоту свыше 2 часов (Wilson et al., 1986). Необходимо подчеркнуть, что интерес к роли гистамина в желудочной секреции возобновился после открытия антагонистов H_2 -рецепторов, конкурентно ингибирующих действие гистамина на H_2 -рецепторы, которые локализованы в зоне париетальных клеток желудка и в гладкомышечных клетках матки.

Антагонисты H_2 -рецепторов (например, циметидин, ранитидин) подавляют как исходную секрецию кислоты, так и ее секрецию после приема пищи в ответ на воздействие гастрина, гистамина, при гипогликемии и стимуляции блуждающего нерва. Прием пищи представляет собой основной физиологический фактор секреции желудочной кислоты. Пищевые продукты, содержащие большие количества кофеина, особенно кофе, стимулируют секрецию кислоты желудком с высвобождением гастрина. Этанол и содержащие его напитки также стимулируют желудочную секрецию. Прием кальция непосредственно повышает желудочную секрецию, без увеличения уровня кальция в сыворотке или концентрации гастрина (Мак-Гвиган, 1996).

Защита слизистой

Ряд исследований у здоровых испытуемых показал, что мизопростол оказывает цитопротективное действие на слизистую желудочно-кишечного тракта. Например, препарат дозозависимым образом повышает образование слизистой желудка (Wilson et al., 1986), стимулирует базальную секрецию двууглекислой соли в проксимальных и дистальных отделах 12-перстной кишки (Isenberg et al., 1986) и повышает кровоток в слизистой желудка (Sato et al., 1987).

Защита слизистой от повреждения при приеме нестероидных противовоспалительных средств была продемонстрирована в нескольких контролируемых рандомизированных исследованиях у здоровых испытуемых. Мизопростол существенно уменьшает частоту желудочно-кишечных кровотечений, когда назначается профилактически в дозе 25 мкг 4 раза в день одновременно с назначением 625 мг аспирина (Cohen et al., 1985) или в терапевтических дозах по 25 и 50 мг аспирина, или в дозе 975 мг аспирина против микрокровоотечений из желудочно-кишечного тракта (Hunt et al., 1983). Когда мизопростол в дозе 200 мкг назначался одновременно с толметином (tolmetin) в дозе 500 мг в течение 7 дней, отмечено существенное уменьшение повреждения слизистой желудка и 12-перстной кишки при эндоскопическом исследовании (Lanza, 1986).

В другом эндоскопическом исследовании мизопростол был оценен в профилактике повреждения слизистой желудка. Пять оральных доз мизопростола по 200 мкг или плацебо назначали в течение свыше

24 ч после приема однократной дозы 1,3 г аспирина. Спустя 2 часа слизистая желудка была обследована. Установлено, что мизопростол оказывал защитное действие у 67% пациентов против только 3% в группе плацебо (Silverstein et al., 1986). В исследовании для выявления эффективности по методу «доза — ответ» (200, 100, 50 и 25 мкг) наименьшей оказывающей защитный эффект в отношении слизистой, была доза 50 мкг (Silverstein et al., 1986). Существенно отметить, что аспирин и другие повреждающие средства повышают проницаемость слизистой и снижают в ней кровоток на 10–25% (Sato et al., 1987).

У человека продемонстрировано защитное действие мизопростола против этанол-вызванного повреждения слизистой желудка (Agrawal et al., 1986).

Мизопростол (200 мкг) интрагастрально или циметидин (300 мг внутрь), или плацебо вводились до введения 40 мл 80% этанола прямо в область слизистой желудка. Слизистая желудка была изучена до и через 15 и 30 мин после введения этанола. Мизопростол существенно предупреждал повреждение слизистой желудка по сравнению с плацебо или циметидином.

Хотя точный фармакологический эффект защиты слизистой при применении мизопростола неизвестен, однако несколько механизмов включают стимуляцию слизистой и секрецию бикарбонатов, поддерживают или увеличивают кровоток в слизистой желудка, предохраняют от нарушений слизистой барьер в желудке, стимулируют поверхностно-активные фосфолипиды, поддерживают сульфгидрильные соединения в слизистой желудка и улучшают регенеративную способность слизистой (Miller, 1983; Wilson et al., 1986; Isenberg et al., 1986; Monk et al., 1987; Schoen, Vender, 1989; Soll et al., 1989).

У крыс протективный эффект простагландинов на слизистую желудка был показан в дозах, которые были значительно ниже, чем требовалось для угнетения секреции желудочной кислоты, а антисекреторный и защитный эффекты на слизистую были продолжительными (Bauer, 1985). Однако необходимо уточнить дозы, которые оказывают антисекреторный эффект на слизистую желудка и вызывают цитопротективный эффект у человека (Garris, Kirkwood, 1989).

Простагландины и их аналоги стимулируют синтез и секрецию слизистой желудка. У здорового человека введение мизопростола в дозах 200–800 мкг вызывает дозозависимое повышение секреции в слизистой желудка.

Аспирин и другие повреждающие субстанции повышают проницаемость слизистой, в результате водородные ионы диффундируют обратно в слизистую и обеспечивают входжение натрия и калия внутрь слизистого слоя.

Различия в трансслизистом потенциале с изменениями проницаемости слизистой приводят к разрыву капилляров в слизистой, интерстициальным геморрагиям и образованию повреждения слизистой с кровотечением в просвет клеток желудка. Нарушение проницаемости слизистой приводит к дезинтеграции межклеточных соединений в эпителиальных клетках (Miller, 1983). В то же время мизопростол не оказывает существенного влияния на плотность межклеточных соединений и их ультраструктуры (Weinstwin et al., 1986), и поэтому сообщения об улучшении кишечной проницаемости под влиянием мизопростала при применении нестероидных противовоспалительных средств являются противоречивыми (Jenkins et al., 1988; Bjarnason et al., 1989).

Важное значение имеет кровоток в слизистой желудка, так как он оказывает важное влияние на функцию слизистой. В экспериментах на животных получены противоречивые данные о защите слизистой мизопростолом (Leung et al., 1986). У человека показано улучшение кровотока при применении мизопростала в дозе 200 мкг, однако противоречивые данные могут зависеть от техники измерения кровотока и способа введения простагландинов (Mueller-Lissner et al., 1981).

Глава 3

Лечение пептических язв

Наибольшее количество работ во всем мире по применению мизопростола связано с его применением для лечения пептических язв. Важным моментом является включение группы пациентов с плацебо, так как известно, что может иметь место спонтанная ремиссия пептической язвы (Smith, 1989). Плацебо-эффект при пептической язве может иметь место от 20 до 54% (Brand et al., 1985; Sontag et al., 1985; Agrawal et al., 1985; Lam et al., 1986; Newman et al., 1987).

Язвенная болезнь 12-перстной кишки

Brand и соавт. (1985) провели мультицентровое, рандомизированное с двойным слепым опытом исследование в Северной Америке по сравнению двух доз мизопростола и плацебо с целью выяснения эффективности и безопасности этого метода лечения у 308 амбулаторных больных с эндоскопическим подтверждением язвенной болезни 12-перстной кишки. Из числа пациентов были исключены беременные пациентки и женщины в период лактации, в возрасте от 18 до 75 лет с одной или двумя пептическими язвами с максимальным диаметром язвы 0,3–2,0 см. Пациентки с сопутствующей язвенной болезнью желудка и другими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также получающие глюкокортикоиды и антикоагулянты были исключены из исследования. Пациенты, получающие нестероидные противовоспалительные средства также участвовали в исследовании, но с применением уменьшенных доз последних. Больные получали плацебо, мизопростол 50 мкг или 200 мкг перорально.

С целью уменьшения болей пациентам разрешалось принимать окись алюминия в дозах до 54 мэкв/день для нейтрализации соляной кислоты, разрушающейся на хлорид алюминия и воду. Ее применение сопряжено с запорами. Алюминий связывает фосфаты в просвете кишечника, облегчая их выведение. Пациенты были полностью здоровы через 2 или 4 недели. При этом через 4 недели полное выздоровление наблюдалось гораздо чаще в группе получавших мизопростол в дозе 200 мкг (80%), чем в группе плацебо (54,4%).

Различие в эффективности доз мизопростала 50 мкг и 200 мкг не проводилось в данной работе. Следует отметить важный факт, что после 4 недель курса лечения мизопростолом в дозе 200 мкг пациенты не отмечали болей спустя еще 2 недели после окончания лечения, по сравнению с 24,1% пациенток, получавших 50 мкг мизопростала, и 31,3% в группе плацебо. В группе пациенток, получавших 200 мкг мизопростала, требовалось существенно меньше применения антацидных препаратов, которые традиционно занимают большое место в лечении пептических язв, по сравнению с группой плацебо и мизопростолом в дозе 50 мкг.

Диарея является наиболее частым побочным эффектом и проявляется у 5,4 и 13% пациентов, получающих плацебо, мизопростол в дозе 50 мкг и мизопростол в дозе 200 мкг соответственно. Диарея в группе пациентов, получающих 200 мкг мизопростала, была в общем от незначительной до умеренно выраженной и в среднем продолжалась в течение 4 недель. Таким образом, мизопростол в дозе 200 мкг в течение 4 недель является эффективным, хорошо переносимым и безопасным методом лечения язвенной болезни 12-перстной кишки. Влияние одновременно применяемых нестероидных противовоспалительных средств и антацидных препаратов остается неизвестным.

Sontag и соавт. (1985) изучили эффективность мизопростала в дозе 100 мкг орально у 286 пациентов с эндоскопически подтвержденной язвенной болезнью 12-перстной кишки в двойном слепом опыте, плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании, проведенном в США. У 14 пациентов в каждой группе было асимптоматическое течение болезни в момент начала лечения. Пациенты принимали ацетаминофен для уменьшения болей. В конце 4-й недели наблюдения была проведена клиническая оценка терапии мизопростолом. Установлено, что частота выздоровления в первые 2 недели не отличалась от плацебо-группы, однако через 4 недели это различие было существенным (64,9 против 47,4% соответственно). Кроме того, частота

выздоровления была выше среди некурящих, чем среди курящих (80,6 и 51,4% соответственно). Количество болевых эпизодов и частота приема ацетаминофена была схожей в обеих группах. Диарея и головная боль наблюдались чаще в группе пациенток, получавших мизопростол.

В исследовании, проведенном в Гонконге Lam и соавт. (1986), 229 пациенткам с целью лечения язвенной болезни 12-перстной кишки назначали орально мизопростол в дозе 200 мкг, 300 мкг и группу с плацебо. Антацидные препараты назначались лишь для уменьшения боли. Эндоскопия была проведена до лечения и каждые 2 недели на фоне лечения мизопростолом, до 12 недель, если пептическая язва оказывалась невылеченной. Частота выздоровления оказалась выше в группе с мизопростолом. Различия в частоте выздоровления при применении мизопростолa, начиная через 2 недели с момента лечения и до 12 недель, были статистически незначительными. Через 4 недели после начала лечения мизопростолом большинство пациентов не ощущали болевых симптомов и использовали небольшое количество антацидных препаратов по сравнению с плацебо-группой. Диарея, определяемая как повышение частоты стула, проявлялась у 34,2%, 24,7 и 2,6% при применении мизопростолa в дозе 300 мкг, 200 мкг и плацебо соответственно.

Режимы введения мизопростолa 2 или 4 раза в день (общая доза 800 мкг/день) сравнивались в мультицентровом исследовании, с применением двойного слепого опыта у 416 пациентов в Англии (Birnie et al., 1988). После 4 недель применения доз мизопростолa 2 и 4 раза/день частота выздоровления составила соответственно 69,1 и 64,9%. После 8 недель применения мизопростолa частота выздоровления составила соответственно 88 и 86,6%; это различие не было статистически достоверным. M. Bright-Asare и соавт. (1985) сообщили сходные данные о частоте выздоровления язвенной болезни 12-перстной кишки после 4 недель терапии мизопростолом в дозе 400 мкг 2 раза в день.

В рандомизированных исследованиях ряда исследователей (Nicholson et al., 1985; O'Keefe et al., 1985; Fich et al., 1985; Mazure, 1986; Sakita, 1986; Simjee et al., 1987; Goldin et al., 1988) было проведено сравнительное изучение эффективности мизопростолa и антагонистов H_2 -рецепторов. Мизопростол в дозе 200 мкг 4 раза в день и антагонисты H_2 -рецепторов были более эффективными, чем применение мизопростолa в дозе 50 мкг 4 раза в день орально.

Мизопростол в дозе 800 мкг/день, применяемый 2 или 4 раза в день, был в общем не более эффективен, чем антагонисты H_2 -рецепторов, даже в группе курящих пациентов. Мизопростол был связан с большей частотой побочных эффектов и не обеспечивал уменьшения болей. В исследованиях Fich и соавт. (1985), Simjee и соавт. (1987), Goldin и соавт. (1988) указывается на необходимость применения антацидов для уменьшения болей в эпигастрии. Caspary и соавт. (1989) сообщили, что низкие дозы антацидов (225 мэкв, обладающих способностью связывать кислоту в течение дня) были эффективными и более переносимыми, чем применение мизопростала в дозе 400 мкг 2 раза в день при лечении язвенной болезни 12-перстной кишки.

В добавление к результатам изучения эффективности мизопростала в терапии пептических язв 12-перстной кишки, O'Keefe и соавт. (1985) оценили частоту рецидивов болезни после успешной терапии мизопростолом. Оценка рецидивов производилась эндоскопически спустя 6 месяцев после начала лечения мизопростолом. У большинства пациентов рецидив болезни протекал бессимптомно (64%), а частота рецидивов при применении высоких доз мизопростала составила 38% по сравнению с 50% при применении низких доз мизопростала и была существенно ниже, чем в группе пациентов, которых лечили циметидином (85%).

Основываясь на результатах мета-анализа, т. е. количественного анализа объединенных результатов нескольких клинических испытаний одного и того же вмешательства, т. к. такой подход обеспечивает большую статистическую мощность, чем в каждом отдельном испытании, за счет увеличения размера выборки и используется для обобщенного представления результатов многих испытаний и для увеличения доказательности результатов испытаний (Р. Флетчер и соавт., 1998), в исследовании Clay (1988) было показано, что лечение циметидином или ранитидином было связано с более высокой частотой рецидива болезни (59%) на протяжении 6-месячного периода наблюдения за пациентами, чем при лечении мизопростолом (44%), антацидными препаратами (44%), плацебо (34%) или висмутом (30%).

Мизопростол был оценен при лечении рефрактерных пептических язв 12-перстной кишки в течение не менее 4 недель с оральным применением циметидина (минимальная доза — 800 мг/день) или ранитидина (минимальная доза — 300 мг/день). Пациенты

принимали антациды и ацетаминофен для уменьшения болей, обусловленных язвами. У 101 пациента мизопростол назначали в дозе 200 мкг 4 раза/день, и у 37% отмечено полное выздоровление по сравнению с 22% из 92 пациентов с плацебо. Кроме того, мизопростол был существенно более эффективен, чем плацебо, в уменьшении язвенных болей. Диарея была отмечена у 15,4 и 3,4% пациентов, получавших мизопростол и плацебо соответственно (Newman et al., 1987).

Goldin и соавт. (1989) изучили эффективность мизопростола, ранитидина и плацебо для лечения язвенной болезни 12-перстной кишки в рандомизированном исследовании с двойным слепым опытом в Израиле. 61 пациент получал мизопростол в дозе 400 мкг, ранитидин 150 мг (в качестве гидрохлоридной соли) или плацебо внутрь после сна (отдыха) в течение 12 месяцев. Эндоскопия была осуществлена через 6 и 12 месяцев после лечения или при подозрении на рецидив болезни. Был изучен синтез ПГЕ₂ из атрального отдела и дна желудка путем биопсии в условиях эндоскопии, и авторы установили, что ранитидин вызывает стимуляцию синтеза ПГЕ₂ в течение 6 месяцев, а в группе пациентов, которых лечили мизопростолом, выявлена высокая способность синтеза ПГЕ₂ в течение 12 месяцев.

В настоящее время считается, что мизопростол не имеет явных клинических преимуществ перед антагонистами H₂-рецепторов в лечении язвенной болезни 12-перстной кишки. Кроме того, предварительные данные показывают, что мизопростол может быть эффективным в терапии рефрактерных форм язвенной болезни 12-перстной кишки с помощью антагонистов H₂-рецепторов. Необходимы, однако, дальнейшие исследования для определения роли мизопростола (Garris, Kirkwood, 1989).

Язвенная болезнь желудка

Agrawal и соавт. (1985) провели мультицентровое, рандомизированное с двойным слепым опытом исследование по сравнению эффективности мизопростола в дозе 25 мкг (107 пациенток), мизопростола в дозе 100 мкг (94 пациенток) и плацебо (103 пациента), принимаемых внутрь 4 раза в день, на процесс выздоровления под контролем эндоскопии при легкой форме язвенной болезни желудка (США). Пациентки были старше 18 лет, небеременные и нелакти-

рующие женщины. Пациенты, принимающие нестероидные противовоспалительные средства или кортикостероиды, были исключены из исследования, а пациенты, употребляющие алкоголь, кофе или табак, были учтены в исследовании. Применение антацидов пациентами не разрешалось, однако ацетаминофен по необходимости разрешалось принимать в дозе 325 мг. Эндоскопическая оценка проводилась через 2, 4 и 8 недель. В течение 8 недель пациенты получали плацебо и мизопростол в дозе 25 мкг, и частота выздоровления в обеих группах была схожей (55 и 54,3% соответственно), в то время как группа пациентов, получающих 100 мкг мизопростола, имела высокую частоту выздоровления (68,4%). Различие в частоте выздоровления среди этих групп было недостоверным. Частота выздоровления в группах, использующих алкоголь и табак, по сравнению с пациентами, не употребляющими алкоголь и не курящими, была ниже.

Потребление медикаментов с целью уменьшения боли было схожим во всех группах, и мизопростол был не более эффективен, чем в плацебо-группе. Диарея была наиболее частым неблагоприятным эффектом и выявлена у 9,8, 7,7 и 1,9% получавших мизопростол в дозе 100 мкг, мизопростол в дозе 25 мкг и плацебо, соответственно. Обычно диарея проявлялась в мягкой форме и представляла собой осложнение, проходящее в определенный срок без лечения, несмотря на продолжающееся применение мизопростола. Agrawal и соавт. (1985, 1986) в мультиклиническом, двойном слепом контролируемом исследовании плацебо и мизопростола в лечении мягкой формы язвенной болезни желудка в дозе 100 мкг 4 раза/день внутрь до 8 недель, курсом лечения доказали, что мизопростол оказался хорошо переносимым препаратом с умеренным эффектом (62 против 45% в плацебо-группе) частоты выздоровления.

В сравнительном исследовании у 614 пациентов с язвенной болезнью желудка мизопростол назначали в дозе от 50 мкг до 200 мкг 4 раза в день и циметидин по 300 мг 4 раза в день внутрь. Полное выздоровление в течение 4 недель выявлено у 39 и 51% при использовании 50 мкг и 200 мкг мизопростола и у 58% пациентов с циметидином. Не выявлено статистически достоверных различий между частотой выздоровления при приеме 200 мкг мизопростола и циметидина (Rachmilewitz et al., 1986).

В ряде исследований (Fich et al., 1985; Rachmilewitz et al., 1986; Gonvers et al., 1987) были проведены сравнительные испытания мизопростола с антагонистами H_2 -рецепторов. Результаты конт-

ролируемых исследований охватывают свыше 2 700 пациентов, больных язвенной болезнью 12-перстной кишки (Watkinson et al., 1986). В этих исследованиях показана тенденция к выздоровлению через 2 недели после начала лечения при применении высоких доз мизопростола по сравнению с плацебо, но только в одном показано статистически достоверное улучшение (Lam et al., 1985). Однако после 4 недель терапии мизопростол в дозах 100–300 мкг 4 раза/день внутрь показал существенно более высокую частоту выздоровления, чем в плацебо-группе (Brand et al., 1985; Sontag et al., 1985). Доза мизопростола 50 мкг не отличалась от группы плацебо.

Лечение язвенной болезни 12-перстной кишки мизопростолом в дозе 400 мкг 2 раза/день была слегка выше, но не отличалась достоверно от дозы мизопростола 200 мкг 4 раза/день (Birnie et al., 1988). В сравнительном мультицентровом исследовании мизопростол 200 мкг 4 раза/день показал слегка более низкую частоту выздоровления (60%), чем 300 мг циметидина 4 раза/день (67%), но это различие было статистически недостоверным (Nicholson, 1985). Идентичные исследования в Японии и Аргентине также не выявили достоверных различий в эффективности мизопростола по 200 мкг 4 раза/день в течение 4–8 недель с приемом последней дозы перед сном, а для лечения язвенной болезни 12-перстной кишки 800 мкг мизопростола подразделяется на 2 или 4 дозы в течение 4–8 недель (Watkinson, Akbar, 1987).

Глава 4

Профилактика и лечение гастропатий, вызванных нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС)

Профилактика гастропатий

Защита слизистой желудочно-кишечного тракта мизопростолом при НПВС-вызванной гастропатии была детально изучена у здоровых испытуемых и при ревматоидном артрите (Hunt et al., 1983; Cohen et al., 1985; Silverstein et al., 1986, 1987; Lanza et al., 1986, 1988, 1989; Aadland et al., 1987; Ryan et al., 1987; Jiramek et al., 1989). В этих исследованиях мизопростол назначался от 25 мкг до 200 мкг одновременно с приемом аспирина, напроксена, толметина, ибупрофена и пироксикама. Эффективность определялась эндоскопически или потерей крови с фекальными массами или лаважем желудка. При ревматоидном артрите, у больных, получавших НПВС, симптомы заболевания плохо коррелировались с эндоскопическими находками. Например, Akdamar и соавт. (1986) показали, что у многих здоровых добровольцев (38%) имело место бессимптомное повреждение слизистой желудка. Повреждение слизистой 12-перстной кишки также наблюдалось в ряде исследований, однако нельзя исключить, что это повреждение имело место и ранее (Upadhyay, 1989). Graham и соавт. (1988) в большом, мультицентровом, плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ревматоидным артритом, которые получали НПВС (ибупрофен, пироксикам или напроксен), оценили эффектив-

ность мизопростола в дозе 100 мкг и 200 мкг 4 раза/день для профилактики гастропатий. При этом 293 пациента из 420 получали лечение в течение 3 месяцев. Выявлено существенное различие в частоте пептических язв в группе НПВС в сочетании с мизопростолом и плацебо-группе ($P < 0,001$). Выявлена высокая частота диареи в плацебо-группе (13%) и в группе с мизопростолом 200 мкг и 100 мкг (39,2 и 25,1%) соответственно.

В коротком по времени исследовании у здоровых добровольцев, мизопростол был по эффективности выше сукральфата (sucralfate) (Lanza et al., 1988) и циметидина (Lanza et al., 1988) в защите слизистой желудка при применении НПВС. В то же время, в профилактике повреждения слизистой 12-перстной кишки мизопростол не выявил каких-либо преимуществ относительно этих соединений. Однако необходимы длительные, хорошо подобранные клинические группы пациентов у больных ревматоидным артритом для подтверждения этих результатов.

Лечение гастропатий

В двойном слепом, мультицентровом исследовании, Roth и соавт. (1989) оценили эффективность мизопростола в лечении НПВС-вызванных гастропатий у пациентов с ревматоидным артритом, которые продолжали принимать аспирин во время всего исследования. Аспирин применялся в дозе 650–1 300 мг внутрь в течение 4 недель, а мизопростол назначался по 200 мкг 4 раза/день в течение 8 недель. Пациентам разрешалось принимать антациды — окись алюминия до 6 таблеток/день — 300 мг/день для уменьшения болей. Окись алюминия нейтрализует соляную кислоту, разрушая ее на хлорид алюминия и воду. Эндоскопия осуществлялась через 4 и 8 недель после начала лечения. После 8 недель 70 и 25% пациентов в группе с мизопростолом и плацебо-группе соответственно показали клиническое улучшение повреждения слизистой желудка. У пациентов с повреждением слизистой 12-перстной кишки успех составил 86 и 53% соответственно. После 8 недель терапии 67 и 26% пациентов имели при применении мизопростола и плацебо соответственно полное выздоровление в слизистой дуоденум и гастродуоденум.

При гастродуоденальном повреждении слизистой выздоровление составило соответственно 62 и 32%. Отдельно восстановление

для слизистой дуоденум не сообщается. Различие между мизопростолом и плацебо-группой было существенным. Различие между 4- и 8-недельным курсом клинически не является важным, так как лечение в течение 4 недель является достаточным у большинства пациентов. Абдоминальные боли были одинаковы в обеих группах (13,0 и 11,2%), а диарея наблюдалась в два раза чаще в группе с мизопростолом (13,8 против 6,0%).

Другие показания для терапии мизопростолом

Другие потенциальные показания, которые требуют дополнительных исследований до широкого внедрения в клиническую практику, включают лечение геморрагического гастрита и рефлукторного эзофагита (Corboy et al., 1987), профилактику вызванного алкоголем гастрита (Agrawal et al., 1986), а также, в виде дополнительной терапии при фиброзных кистах (Cleghorn et al., 1987; Robinson et al., 1988), профилактику или восстановление вызванной циклоспорином нефротоксичности (Paller, 1988; Mozes et al., 1988), профилактику вызванной химическими соединениями гепатотоксичности (Siegers et al., 1988), лечение НПВС-вызванной нефропатии у пациентов с циррозом (Antillon et al., 1988) и как сопутствующую терапию при радиационном лечении (Weshler et al., 1988; Hanson et al., 1988).

Противопоказания и предупреждения

Терапия мизопростолом противопоказана у пациентов, у которых в анамнезе была аллергия к простагландинам. Известно, что простагландины серии E и F могут вызывать сокращения матки (Konturek, Pawlik, 1986) и мизопростол может вызывать частичный или полный аборт в I триместре беременности (Herting, Nissen, 1986). Так как мизопростол обладает утеротоническим эффектом и классифицируется категорией x (к которой относятся случаи, выявленные у животных и человека, отклонения в развитии плода, и при этом риск использования при беременности превышает любое возможное улучшение); поэтому женщины должны получать адек-

ватную контрацепцию, пока получают мизопропрост. Женщины, имеющие желанную беременность, не должны получать мизопропрост в ранние сроки беременности и в тех случаях, когда требуется применение НПВС, а также препарат противопоказан пациенткам с высоким риском развития язвенной болезни желудка. Врачи должны рекомендовать женщинам провести тест на беременность за 2 недели до начала лечения мизопропростом, и терапия должна начинаться на 2-й или 3-й день ближайшего нормального менструального цикла. При установлении беременности у лиц, принимающих мизопропрост, терапию этим препаратом необходимо прекратить. Пациентки должны быть информированы о потенциальной опасности мизопростола, и должен осуществляться мониторинг беременности. Так как неизвестно, может ли мизопростоловая кислота экскретироваться в грудное молоко, мизопропрост не рекомендуется назначать кормящим матерям. Существенно отметить, что эксперименты на животных не показали тератогенного эффекта в дозах, в 63 раза превышающих используемые у человека. Мизопропрост может оказывать неблагоприятный эффект на фертильность, когда назначается в дозах значительно больших, чем рекомендуемые дозы.

Мизопропрост является безопасным и хорошо переносимым препаратом (Herting, Clay, 1985; Herting, Nissen, 1986; Watkinson, Akbar, 1987).

Преคลินิกеские токсикологические исследования показали безопасность препарата, по крайней мере в 500–1 000 раз между летальной дозой у животных и терапевтической дозой у человека (Kotsonis et al., 1985).

Гистологические исследования ткани костей крыс и собак и радиологическое исследование длинных костей собак после длительного применения мизопростола показали нормальное развитие костей, и не выявлено данных о развитии гиперостоза.

Исследования мутагенности мизопростола оказались отрицательными, и, кроме того, мизопропрост не обладает эмбриотоксическим, фетотоксическим, тератогенным или карциногенным эффектами.

В мире мизопропрост прошел клиническую оценку свыше чем у 7 000 пациентов. При этом не выявлено, по данным клиники, существенных неблагоприятных гематологических, эндокринных, биохимических, иммунологических, респираторных, офтальмологических отклонений или нарушений функции тромбоцитов и сердечно-сосудистых эффектов. Тесты, отражающие функцию печени, были нормальными,

хотя в клинических исследованиях было обнаружено, что применение мизопростола связано с повышением ферментов печени, однако причинная связь не установлена (Sontag et al., 1985; Herting, Clay., 1985). Не выявлено ментальных нарушений или феминизации лиц мужского пола; такие эффекты связаны с терапией антагонистами H_2 -рецепторов. Мизопростол не влияет на активность цитохрома P450 печени у животных, и поэтому маловероятно, что мизопростол может причинить вред при взаимодействии с другими лекарственными средствами и их метаболитами у соматически здоровых пациентов или у больных с заболеваниями печени.

Хотя длительное применение мизопростола вызывает реверсионное повышение в количестве эпителиальных клеток желудка и веса желудка у крыс и собак (Kotsonis et al., 1985), гистологическое исследование антрального отдела желудка, а также 12-перстной кишки путем биопсии после лечения мизопростолом в дозе 200 мкг 4 раза/день в течение 8 недель не показало существенной пролиферации эпителиальных клеток и других морфологических параметров по сравнению с контролем до начала лечения (Wagner, 1985; Fich et al., 1985).

Побочные эффекты

Безопасность применения мизопростола была доказана более чем у 5 800 пациентов, которые участвовали в этом исследовании (Wildeman, 1987). В общем мизопростол хорошо переносится пациентами и имеет относительно небольшое количество сердечно-сосудистых проявлений.

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта — наиболее частое неблагоприятное проявление, присущее мизопростолу как у здоровых испытуемых, так и у пациентов с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, а также у лиц, принимающих нестероидные противовоспалительные средства (Herting, Clay, 1985; Wildeman, 1987).

В частности, диарея при применении мизопростола обычно бывает дозозависимая и проявляется приблизительно у 10% пациентов при применении 200 мкг мизопростола (до 400–800 мкг). Приблизительно у 13% пациентов (с колебаниями 5–40%) диарея наблюдается при применении мизопростола в дозе 800 мкг/день

(Herting, Clay, 1985). Частота диареи с низкой дозой мизопростола варьирует от 1,9 до 7,7% (Анон, 1989). Точную частоту диареи трудно установить, так как имеется широкое определение понятия диареи, используемое в клинической практике, а также различные подходы для сбора данных (Herting, Clay, 1985). Диарея проявляется вскоре после начала терапии. Она часто бывает умеренной степени и не требует прекращения лечения мизопростолом. Развитие диареи может быть минимизировано приемом мизопростола после приема пищи и после сна (отдыха), что позволяет одновременно избежать применения окиси магния, сильно действующего антацида, который нейтрализует соляную кислоту с образованием хлорида магния и воды. Она разжижает каловые массы, в результате чего ограничено ее изолированное использование. Обычно больному назначают сочетание окиси алюминия и магния, в результате чего изменяется способность нейтрализовать соляную кислоту (Rutgeerts et al., 1988).

Абдоминальные боли в виде кишечной колики наблюдаются у 13–20% пациентов, принимающих НПВС, и около 7% в общей популяции этой категории больных. При этом практически невозможно определить роль НПВС в проявлении этих жалоб. Другие жалобы, включая тошноту, метеоризм, головную боль, диспепсию, рвоту и запоры, отмечены более чем у 1% пациентов, получающих мизопростол.

Токсическая доза мизопростола не определена. Мизопростол в дозе 1600 мкг/день достаточно хорошо переносится пациентами, лишь только вызывая легкий дискомфорт со стороны желудочно-кишечного тракта. При передозировке мизопростола рекомендуется лишь симптоматическая и поддерживающая терапия. Так как мизопростол метаболизируется в жирные кислоты, то маловероятно, что диализ может быть эффективной терапией (G. D. Searle., 1988).

Мизопростол и метаболизм других лекарственных средств

Дальнейшие исследования необходимы для определения, вызывает ли мизопростол уменьшение биоактивности индометацина (Dammann et al., 1989; Rietbrock et al., 1989). Мизопростол при введении совместно с аспирином не оказывает влияния на про-

должительность кровотечения или агрегацию тромбоцитов у здоровых испытуемых (Miller et al., 1988). Идентичная закономерность выявлена и у больных с ревматоидным артритом (Roth et al., 1989).

У здоровых испытуемых мизопростол в дозе 400 мкг перорально в течение 28 дней не оказывал существенного эффекта на период полураспада антипирина (Bennett et al., 1988). В то же время мизопростол совместно с пропранололом вызывает изменения фармакокинетики пропранолола. При этом концентрация пропранолола в плазме крови остается повышенной в течение одной недели после терапии мизопростолом до его отмены (Bennett et al., 1988). Так как пропранолол является базовым средством, увеличение абсорбции пропранолола может быть из-за повышения минимального рН после введения мизопростола. Неизвестно, изменяется ли печеночный кровоток, связанный с клиренсом пропранолола.

Фармакокинетика диазепама не изменяется под влиянием мизопростола (Rotenberg et al., 1987; Karim, Nicholson, 1989).

Эксперименты у животных показали, что мизопростол не угнетает функцию печени, не влияет на энзимную систему печени (цитохром P450). Среди гинекологических нарушений разнообразного характера боли, гиперменорея и дисменорея отмечены менее чем у 1% пациентов.

Мизопростол в США был разрешен FDA 27 декабря 1988 г. и первая продажа в США была осуществлена уже через 2 месяца (Алон, 1989). При этом 1 таблетка (200 мкг) мизопростола стоит 50 центов, а 800 мкг за 28-дневный курс лечения составляет 55,78 американских доллара. Для сравнения: цены для антацидов (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, сукральфат) колебались от 50 центов до 2 долларов 11 центов за 1 таблетку при различной дозировке антацидов. Себестоимость курса лечения антацидами составила от 50 долларов 16 центов до 68,88 доллара.

Вместе с тем, в настоящее время роль мизопростола в фармакотерапии пептических язв желудка и 12-перстной кишки не имеет преимуществ перед антагонистами H_2 -рецепторов. Однако частота заболеваемости и смертности, связанная с дисфункцией желудочно-кишечного тракта, уменьшается при применении мизопростола. Клинический опыт, включающий здоровых испытуемых и больных с ревматоидным артритом, показал, что мизопростол более эффективен, чем плацебо, в профилактике язвенной болезни желудка, вызванной применением нестероидных противовоспалительных средств.

В коротких по времени сравнительных исследованиях у здоровых добровольцев мизопростол оказался более эффективным, чем циметидин и сукральфат, в профилактике язвенной болезни желудка, вызванной НПВС. Полученные результаты не подтверждены в более продолжительных исследованиях у больных с ревматоидным артритом. Хорошо документированные исследования по использованию мизопростола в лечении гастропатий, вызванных НПВС, отсутствуют. Нет обстоятельных данных о преимуществах мизопростола над антагонистами H_2 -рецепторов в лечении пептических язв желудка и 12-перстной кишки, хотя имеется достаточно данных, что мизопростол более эффективен при лечении рефрактерных язв или язвенной болезни 12-перстной кишки по сравнению с антагонистами H_2 -рецепторов (Garris, Kirkwood, 1989; Collins, 1990).

Глава 5

Терапевтические методы прерывания беременности

Научная группа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по терапевтическим методам прерывания беременности заседала в Женеве в 1994 г. Специальная программа поддерживает исследование влияния абортов на здоровье и способов их предотвращения, а также безопасности и эффективности различных методов выполнения искусственного аборта. Еще в 1977 г. научная группа ВОЗ в своем докладе сделала ряд рекомендаций, включая следующую: «Разработать нехирургический метод выполнения аборта, нетоксичный для женщины и нетератогенный при применении эффективной дозы, надежно обеспечивающий полное изгнание продуктов зачатия, пригодный для применения в неклинических условиях и экономически приемлемый для женщин во всех странах» (ВОЗ, 1978).

С момента опубликования этой рекомендации появилось множество важных нововведений. После клинического исследования аналогов простагландина, вводимых изолированно от других средств, в Китае, Франции, Великобритании и Швеции стали прибегать к неинвазивному терапевтическому прерыванию беременности при помощи антипрогестационного стероида мифепристона в сочетании с аналогом простагландина.

Научная группа приняла определение аборта, используемое врачами и научной группой ВОЗ по спонтанному и искусственному аборту: «...аборт — это прерывание беременности до того, как плод станет жизнеспособным, т. е. станет способен к независимой внеутробной жизни» (ВОЗ, 1970). Понятие «выкидыш» используется для определения спонтанного аборта.

Помимо этого, научная группа определила срок беременности в момент выполнения аборта как число полных дней или полных

недель аменореи, прошедших с первого дня последнего менструального цикла женщины. Это определение, используемое клиницистами во всем мире, стабильно связано с биологической продолжительностью беременности, так как большинство женщин имеют 28-дневный менструальный цикл, а зачатие происходит около 14-го дня, в то время как имплантация начинается на 6–8 дней позже. Таким образом, когда срок беременности объявлен равным 63 дням (9 недель), имеется в виду период, который прошел с первого дня последнего менструального цикла, а не возраст плода. Беременность сроком 64 дня считается 9-недельной, а 10-недельной она становится, достигнув 70 дней.

Во многих странах, например во Франции и Италии, закон разрешает выполнение аборта только в I триместре беременности, а во II триместре он допускается только при нарушении развития плода или если состояние женщины угрожает ее жизни.

Срок беременности, при котором выполняется аборт, — важное обстоятельство, поскольку методы его выполнения по мере увеличения срока беременности усложняются и становятся более дорогостоящими, а риск серьезных осложнений увеличивается.

Таким образом, можно прийти к следующим выводам по материалам ВОЗ (1999):

1. Около 50% всех беременностей являются незапланированными, а около 25% — нежелательными. Каждый день искусственным абортом заканчиваются 150 000 нежелательных беременностей (до 53 млн ежегодно). Из этого количества около $\frac{1}{3}$ абортов выполняется в небезопасных условиях, что приводит примерно к 50–100 тыс. случаев смерти каждый год. У значительно большего числа женщин возникают осложнения, которые могут иметь долгосрочные последствия для их здоровья.

2. Около 55% пар в мире пользуются контрацепцией, но часто неудачно, и, по расчетным данным, ежегодно это ведет к наступлению 8–30 млн беременностей. Многие из них заканчиваются искусственным абортом.

3. Около 63% женщин живут в странах, где искусственный аборт разрешен по желанию женщины или по социальным причинам.

4. Риск для здоровья, связанный с абортом, можно фактически устранить, сделав широкодоступным безопасный аборт.

Знание физиологии и биохимии репродуктивной системы женщины и ранней беременности позволило выявить критические точ-

ки, в которых можно использовать фармацевтические средства для прерывания беременности, и тем самым индуцировать аборт.

Средства, применяемые для выполнения терапевтического аборта, и механизм их действия

Простагландины

Динопрост и динопростон. Естественные простагландины PGF_{2a} и PGE_2 играют важную роль в регуляции активности матки, особенно во время родов, независимо от того, происходят ли они в срок или это самопроизвольный аборт. PGE_2 оказывает смягчающее действие на шейку матки и тем самым ускоряет ее расширение. Оба этих простагландина влияют на гладкую мускулатуру пищеварительного тракта, периферических сосудов и бронхов и могут вызвать развитие диареи и рвоты, а также расширение сосудов и гипотензию. PGF_{2a} может также индуцировать развитие бронхоспазма. Они действуют при концентрации, измеряемой в микрограммах на литр, и быстро деградируют под действием тканевых ферментов.

Эти естественные простагландины появились в конце 1960-х годов (Wigqvist et al., 1968) в виде динопроста (PGF_{2a}) и динопростона (PGE_2). Динопростон примерно в пять раз сильнее динопроста в отношении его влияния на активность матки. Оба этих лекарственных средства можно использовать внутривенно, внутри- и экстраамниотически; динопростон также имеется в виде вагинальных суппозиториях.

Несмотря на их эффективность в отношении индуцирования абортов, эти средства не полностью удовлетворяют клиницистов из-за их короткого периода полувыведения и из-за риска развития потенциально опасных побочных эффектов при случайном введении их внутривенно или внутримышечно в дозах, которые были бы безопасны при внутри- или экстраамниотическом введении. Клиническое применение динопроста и динопростона снижается в тех странах, где учреждения, выдающие фармацевтические лицензии, одобрили продажу одного или нескольких синтетических аналогов простагландинов (ВОЗ, 1999).

Карбопрост. Карбопрост (15(S)-15-метил PGF_{2a}) является единственным аналогом PGF_{2a} , который доступен клиницистам. Он

приблизительно в 20 раз сильнее при равных дозах, чем его родительское соединение, и его биологическое действие продолжается 3–6 ч, а не несколько минут.

Карбопрост можно вводить внутримышечно или внутриматочными, а его метиловый эфир можно использовать в виде вагинального суппозитория. Карбопрост и его метиловый эфир одинаково эффективно индуцируют сокращения матки и аборт, но вызывают больше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, чем аналоги ПГЕ, описанные ниже.

Сульпростон. Сульпростон (16-фенокси- ω -17, 18, 19, 20-тетранор ПГЕ₂-метил-сульфониламид) является аналогом ПГЕ₂. Он обладает некоторым селективным действием на мускулатуру матки и в равных дозах со значительно меньшей вероятностью вызывает развитие побочных эффектов по сравнению с карбопростом. Клинически он обычно применяется в виде контролируемых внутривенных вливаний.

Недавно отказались от использования препарата сульпростона для внутримышечного введения в связи с тем, что, хотя и в очень редких случаях, он вызывает коронароспазм, гипотензию и инфаркт миокарда (Fliers et al., 1991).

Гемепрост. Гемепрост (16,16-диметил-транс- Δ^2 -ПГЕ₁-метиловый эфир) является аналогом ПГЕ₁. Он используется только в виде вагинальных суппозиториях. Один миллиграмм оказывает действие в течение 3–6 ч. Как и при вагинальном применении всех простагландинов, скорость высвобождения в значительной мере зависит от используемого наполнителя. Побочные желудочно-кишечные эффекты менее часты и менее выражены, чем при использовании карбопроста, но у небольшого числа женщин, пользующихся гемепростом, развивается диарея и тошнота. Сообщений о фатальных сердечно-сосудистых эффектах не поступало. Гемепрост имеется в ряде стран и стал самым широко используемым из аналогов простагландина (ВОЗ, 1999).

Метенепрост. Метенепрост (9-деоксо-16,16-диметил-9-метил-ПГЕ₂) является аналогом ПГЕ₂, который еще не поступил в продажу, однако клинические испытания его дали многообещающие результаты (Bygdeman et al., 1983; Rosen et al., 1984). Он применяется

исключительно вагинально, хотя в экспериментах испытывали его пероральное введение в сочетании с антипрогестероном мифепристон. При равных дозах он в три раза слабее гемепроста, но во всех других отношениях близок к последнему.

Мизопростол. В отличие от всех простагландинов, указанных выше, аналог ПГЕ мизопростол ($(\pm 15\text{-деокси-(16RS)-16-гидрокси-16-метил-ПГЕ}_1\text{-метиловый эфир})$) стабилен при комнатной температуре и активен при пероральном применении; период его полувыведения равен примерно 1,5 ч. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта выражены относительно слабо. Мизопростол вызывает регулярные сокращения матки при пероральном введении (300–600 мкг), но он относительно менее активен, чем 1 мг гемепроста в виде вагинального суппозитория. Сообщений о наличии у него опасных побочных эффектов не поступало. Мизопростол угнетает желудочную секрецию кислоты и тем самым защищает слизистую оболочку желудка от изъязвлений, особенно у пациенток, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Он разрешен к применению и продается более чем в 60 странах (ВОЗ, 1999). В отличие от других аналогов простагландина он недорог. Было также показано, что таблетки мизопростола для перорального применения эффективно индуцируют сокращения матки при их вагинальном введении.

Антипрогестогены

Мифепристон. Мифепристон — это 19-норстероид, который специфически блокирует рецепторы прогестерона и глюкокортикостероидов. Он активен при пероральном введении, и пиковые уровни его содержания в плазме крови достигаются менее чем через 2 ч после приема. Период его полувыведения из плазмы крови равен 26–48 ч, но в наномолярных концентрациях он сохраняется в ней в течение нескольких дней (Lahteenmaki et al., 1987).

Сократимость матки возрастает в течение 12 ч после его введения и достигает максимума приблизительно через 36 ч (Swahn, Bygdeman, 1988).

Блокада рецепторов глюкокортикостероидов быстро компенсируется увеличением продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ)

в гипофизе и увеличением секреции глюкокортикостероидов надпочечниками.

Блокада рецепторов прогестерона приводит к разрушению материнских капилляров в отпадающей оболочке (Johannisson et al., 1989), синтезу простагландинов в эпителии децидуальных желез (Smith, Kelly, 1987) и угнетению простагландиндегидрогеназы (Cheng et al., 1993). Возросшие в результате этого концентрации простагландинов индуцируют сокращения матки. Изменения, происходящие в отпадающей оболочке, напоминают те, что имеют место при воспалении, и сопровождаются дополнительным высвобождением простагландинов (Kelly et al., 1992). Подобные изменения происходят также в шейке матки (Rådestad et al., 1993), но концентрация простагландина Е не увеличивается в тканях шейки матки, и созревание шейки матки не блокируется нестероидными противовоспалительными средствами. Это можно объяснить увеличением количества рецепторов простагландина в цервикальных тканях под влиянием мифепристона. Началу сокращения матки предшествует размягчение и расширение шейки (ВОЗ, 1990).

Вышеперечисленные изменения имеют сложный характер и до конца не выяснены. Одна из проблем состоит в том, что существуют некоторые варианты в реакции на мифепристон; так, при введении одного мифепристона до 56-го дня аменореи происходит прерывание только 60–65% беременностей даже в случаях, когда доза препарата значительно выше той, которая у большинства женщин вызывает кровотечение.

Мифепристон примерно в пять раз превышает чувствительность матки к аналогам простагландинов (Bygdeman, Swahn, 1985). Этот эффект развивается через 24–48 ч и лежит в основе схемы раннего терапевтического аборта, при которой через 36–48 ч после перорального приема мифепристона вводят аналоги простагландинов.

Лилопристон и онапристон. Лилопристон структурно очень похож на мифепристон и сравним с ним по своей способности индуцировать аборт (Swahn et al., 1994).

Онапристон — это в какой-то степени необычный стероид из-за его обратной конфигурации в положении С-13 и С-17, что приводит к изменению *trans*-связи на *cis*-связь между кольцами С и D стероидного скелета. Его абортотенная активность у людей не определялась (ВОЗ, 1999).

Эпостан. Это вещество угнетает действие фермента 3β -гидроксистероид-дегидрогеназы, который играет важнейшую роль в синтезе прогестерона. В отличие от химически родственного ему вещества трилостана эпостан оказывает незначительное действие или совсем не влияет на продукцию кортикостероидов надпочечниками. Эпостан при пероральном его применении дается в дозе 200 мг четыре раза в день в течение 7 дней, и в этом случае он вызывает аборт у 84% женщин, у которых срок беременности менее 56 дней (Crooij et al., 1988). Эти результаты схожи с результатами изолированного применения мифепристона, и эпостан, так же, как и мифепристон, значительно увеличил число абортов, когда после него применяются аналоги простагландина (Webster et al., 1985). Эпостан в настоящее время не предоставляется для индуцирования абортов.

Окситоцин. При внутривенном вливании синтетический окситоцин индуцирует регулярные сокращения матки. Период полужизни синтетического окситоцина в плазме крови составляет 5–10 мин. В конце беременности или при самопроизвольных родах матка реагирует на введение 1–10 миллимеждународных единиц (мМЕ) в минуту, но в более ранние сроки беременности может быть необходимо вливание 50 мМЕ или более в минуту, и возникающие в результате этого сокращения могут не вызывать расширения шейки матки. При высокой скорости вливания тонус матки возрастает, и может произойти ее разрыв.

Окситоцин также активен и при внутримышечном введении, но часто при этом развивается гипертонус матки, и от этого пути введения отказались.

Введение окситоцина является относительно неэффективным методом индуцирования аборта при изолированном введении, но мышцы матки сильнее реагируют на окситоцин, если предварительно за несколько часов был введен простагландин. Важным и потенциально опасным побочным эффектом окситоцина является его антидиуретическое действие. Снижение способности экскретировать воду выявляется при скорости введения окситоцина, равной 8 мМЕ/мин; оно становится клинически значимым при скорости введения окситоцина 10–20 мМЕ/мин, а максимальным — при 50 мМЕ/мин (Abdul-Karim, Assali, 1961). Длительное вливание окситоцина, во время которого в течение 24 ч в организм вводится 3 л жидкости или более, приводит к водной интоксикации. Восстановление нормального

состояния возможно при быстром распознавании ранних признаков передозировки жидкости и отмене окситоцина, но имеются сообщения о развитии необратимых повреждений головного мозга и случаях смерти (Liggins, 1962). Концентрация натрия в плазме крови, равная 125 миллиэквивалентам (мЭк) на литр или менее, ясно указывает на передозировку воды. Во избежание этого окситоцин следует вводить в очень маленьких объемах жидкости при помощи инфузионного насоса. Всегда следует внимательно наблюдать за балансом жидкости, особенно когда введение окситоцина контролируется по частоте капель при вливании, происходящем под действием силы тяжести.

Методы выполнения аборта до 63-го дня аменореи

Имеющиеся методы

В начале 1960-х годов расширение и вакуумная аспирация стали признанным стандартным методом выполнения аборт до 63-го дня аменореи. Эту процедуру можно выполнять под местной анестезией или общим наркозом, и обычно не требуется, чтобы женщина оставалась в больнице до следующего утра. Частота серьезных осложнений при этой процедуре невелика.

Клиническая доступность простагландинов в 1970-е годы и мифепристона, вещества, блокирующего рецепторы прогестерона, в конце 1980-х годов сделала терапевтический аборт альтернативным методом при этих сроках беременности. Было показано, что терапевтический аборт с помощью мифепристона и простагландина безопасен и эффективен, и при его выполнении возникает не больше осложнений, чем при расширении шейки или вакуумной аспирации. Терапевтический аборт более приемлем для некоторых женщин.

Альтернативные простагландины

Многим женщинам не нравятся лекарственные средства, вводимые вагинально. В настоящее время уже не существует сульпростона для внутримышечного введения, но было показано, что перорально вводимый мизопростол эффективен так же, как и гемепрост, вводимый вагинально, по меньшей мере при продолжительности аменореи до 49 дней (McKinley et al., 1993).

Важными преимуществами этого вводимого перорально простагландина для клинических служб, особенно в развивающихся странах, служат его низкая стоимость, стабильность при комнатной температуре и большая приемлемость его для женщин по сравнению с другими аналогами простагландинов.

Первоначальные попытки производить аборт при беременности сроком 9–14 недель с помощью динопроста и динопростона оказались безуспешными и в настоящее время представляют только исторический интерес (Gillett et al., 1972; Karim, Filshie, 1972; Lauersen, Wilson, 1974; Cameron, Baird, 1984).

Средняя продолжительность времени от начала вмешательства до аборта (интервал индуцирование — аборт) колебалась от 13 до 24 ч, причем часто происходил неполный аборт. У женщин нередко развивались побочные желудочно-кишечные реакции, хотя серьезные осложнения отмечались редко.

Аналоги простагландина оказались более эффективными. Средняя продолжительность интервала индуцирование — аборт при их применении колебалась от 8 до 14 ч, но полный аборт происходил только у 45–77% женщин. Эффективность внутримышечного введения карбопроста была почти такой же, как и при вагинальном введении его метилового эфира или при использовании гемепроста в виде вагинального суппозитория (Lauersen, Wilson, 1975; Leader et al., 1976; Borell et al., 1976; Schwallie, Lamborn, 1979; Wagatsuma et al., 1979; Nakano et al., 1980; Takagi et al., 1982; Cameron, Baird, 1984).

Карбопрост при внутримышечном введении вызывал рвоту (с диареей или без нее) у 60–90% женщин, в то время как оба аналога, вводимые вагинально, оказывали такое же действие менее чем у 20% женщин.

Сравнение вакуумной аспирации и терапевтических методов аборта

Не было выполнено ни одного проспективного рандомизированного исследования, в котором сравнивали бы вакуумную аспирацию с терапевтическими методами аборта при беременности сроком 9–14 недель. При любом из этих подходов серьезные осложнения развиваются редко.

С точки зрения женщины, терапевтический аборт имеет ряд недостатков: он занимает по меньшей мере 3 дня (в течение этого времени она может изменить свое решение и не прийти для введения простагландина), простагландин вызывает болезненные сокращения матки и, хотя у немногих пациенток, тошноту, рвоту и диарею. Выход продуктов зачатия оказывает отрицательное эмоциональное действие как на саму женщину, так и на медицинский персонал. Вакуумная аспирация проходит гораздо быстрее и обычно не сопровождается большим физическим дискомфортом.

Ранний терапевтический аборт является безопасной и эффективной альтернативой аборта с помощью вакуумной аспирации. Необходимо внедрение терапевтического аборта как рутинного метода в клиническую практику. Кроме того, необходимо планирование раннего терапевтического аборта, при этом чтобы вмешательство было безопасным и компетентным, а персонал демонстрировал сочувственное отношение. К женщинам, пожелавшим сделать аборт, нужно относиться с уважением. Это отношение не вырабатывается автоматически, оно внушается персоналу администрацией и поддерживается личным примером всех сотрудников, особенно занимающих руководящие должности. Службы, выполняющие аборт, должны обеспечивать женщин полной и точной информацией о характерных отличиях терапевтического и хирургического аборт для того, чтобы они могли сделать обоснованный выбор (ВОЗ, 1999).

Глава 6

Терапевтический аборт в I триместре мизопростолом

Имеются единичные сообщения о применении повторных доз мизопростола в прерывании беременности сроком менее 63 дней (9 недель) (Tang et al., 1999). Авторы у 20 беременных назначали при сроке беременности менее 63 дней мизопростол в дозе 800 мкг вагинально как начальной дозы и затем по 400 мкг вагинально каждый 3 часа, всего 4 дозы. У 14 беременных (70%) с доверительным интервалом (48–85%) наступил аборт. У 2 беременных (10%) отмечена неразвивающаяся беременность, у 2–10% — прогрессирующая беременность и у 2 пациенток (10%) — неполный аборт.

Средняя продолжительность времени от начала вмешательства (первая доза мизопростола) до аборта (интервал индуцирование — аборт) составил $25,3 \pm 34,4$ ч (в среднем 15 ч).

Длительность кровянистых выделений составила $23,6 \pm 20,4$ дня (в среднем 14 дней). Не было отмечено существенного снижения в уровне гемоглобина. Побочные эффекты были мягкие. Повторные дозы вагинально введенного мизопростола могут быть альтернативой для женщин, которые не хотят хирургического аборта, или для пациенток, которые живут в регионах, где применение мифепристона запрещено.

Лечение неполного выкидыша пероральным мизопростолом

Pandian и соавт. (2001) у 112 пациенток пероральным назначением трех последующих доз мизопростола была оценена эффективность этого препарата для лечения неполного выкидыша. Полный терапевтический эффект достигнут у 85%. Хирургический метод лечения неполного выкидыша был у 15% пациенток. Авторы считают,

что этот режим введения мизопростола является эффективным и безопасным.

Лечение неразвивающейся беременности (missed abortion) вагинальным введением мизопростола в I триместре беременности

Ayres de-Campos и соавт. (2000), Reynolds и соавт. (2001) оценили эффективность вагинального мизопростола в индукции аборта или расширения шейки матки для последующего кюретажа. Мизопростол вводили в дозе 600 мкг вагинально и при необходимости вводили повторную дозу спустя 4 ч.

В результате полный аборт отмечен у 42 (56,8%) пациенток, из которых у 11 (14,9%) требовалась только одна доза. Из побочных осложнений у 70 (94,6%) пациенток ощущались болезненные маточные сокращения, 73 (98,6%) — вагинальное кровоотделение, у 10 (13,5%) — тошнота, у 4 (5,4%) — рвота, у 5 (6,8%) диарея и у 4 (5,4%) — транзиторная гипертермия. В одном наблюдении отмечено тяжелое кровотечение с немедленным кюретажем и в одном случае неполная эвакуация с повторной эвакуацией содержимого матки через 30 дней.

Таким образом, применение мизопростола вагинально является эффективным и безопасным методом для терапии неразвивающейся беременности, а в случаях, когда эвакуации содержимого матки не происходит, отмечается достаточная дилатация шейки матки для последующего кюретажа (Guix et al., 2001). Как указывают Creinin и соавт. (2001), приблизительно одна из четырех женщин имеет самопроизвольный выкидыш в течение жизни. Свыше 50 лет имеется стандартное ведение выполнения аборта: расширение шейки матки и выскабливание.

Типично операция осуществляется в операционной комнате, которая существенно повышает себестоимость этой процедуры. В то же время имеется мало объективной информации в современной литературе о том, что расширение шейки матки и выскабливание продуктов зачатия приводит к более низкой заболеваемости или улучшает эмоциональное состояние. Данный метод в настоящее время почти вытеснен вакуумной аспирацией (ВОЗ, 1999). Недавно Greenslade и соавт. (1993) произвели обзорный анализ обоих этих подходов. Лечение при неудаче прерывания ранней беременности

включает выжидательную тактику, расширение шейки матки, выскабливание и терапевтический аборт с помощью простагландина — мизопростола, который не разрешен в США Комитетом по питанию и лекарственным средствам для лечения несостоявшегося выкидыша. Анализ современной литературы показывает, что выжидательная тактика приводит к большему количеству осложнений, включая и необходимость экстренного кюретажа. В общем, пациентки предпочитают формы активного ведения несостоявшегося выкидыша.

Расширение шейки матки и выскабливание обычно осуществляется безопасно в больничных условиях, а для амбулаторных пациенток используется вакуумная аспирация (у здоровых женщин), которая безопасна и успешно применяется. Развитие осложнений связано с различными факторами, такими, как срок беременности, опыт врача, выполняющего аборт, возраст женщины и число родов в анамнезе, а также любые ранее имевшиеся у женщины заболевания, в частности гемоглобинопатия, заболевания сердца и легких, сахарный диабет (Bozorgi, 1977; Cheng et al., 1977; Miller et al., 1978; Frank et al., 1985; Buehler et al., 1985). Creinin и соавт. (2001) указывают, что применение мизопростола вагинально приводит к экспульсии плода у 80–90% до 13-недельного срока беременности, включая пациенток с наличием желточного мешка. Однако эти наблюдения получены в трех исследованиях, которые охватывали 42 женщины, которым назначали мизопростол вагинально при неразвивающейся беременности до использования расширения шейки матки и выскабливания. Имеется существенная потеря информации из больших исследований, когда необходимо было применение терапевтического аборта, об относительной эффективности, частоте побочных эффектов и приемлемости этих различных методов лечения пациенток с несостоявшимся выкидышем.

Прерывание беременности в I триместре одним мизопростолом, вводимым вагинально

В работах последних лет имеются сообщения об индуцировании аборта ранних сроков с помощью введения мизопростола вагинально. Esteve и соавт. (1999) индуцировали аборт раннего срока с помощью 800 мкг мизопростола, введенного вагинально. При этом

пациентки амбулаторно сами вводили мизопростол в указанной дозе каждые 24 ч для индуцирования аборта сроком до 62 дней (9 недель). На большом клиническом материале у 720 пациенток с 35-го до 63-го дня аменореи вагинально вводился мизопростол с максимальной дозой 3 раза. Полный аборт произошел у 644 из 720 пациенток (89,4%). Снижение гемоглобина в умеренном количестве было статистически достоверным ($p = 0,0001$), и у 14 пациенток отмечено существенное снижение гемоглобина. 2 пациенткам проводилась гемотрансфузия. Кровоотделение из половых путей продолжалось в течение $6,7 \pm 3,9$ дня, кровемазание отмечалось в течение $8,1 \pm 4$ дня, и общая продолжительность кровянистых выделений была в течение $14 \pm 5,3$ дня. Среднее время экспульсии продуктов зачатия было $8,0 \pm 3,4$ ч.

Несмотря на то что мифепристон не является общепринятым методом индуцирования аборта, следует указать, что низкая цена и безопасность мизопростола, который применяется свыше чем в 72 странах мира, указывает, что этот препарат является альтернативой хирургическим методам прерывания беременности.

Предметом сравнительных исследований могут стать, естественно, и другие режимы введения мизопростола вагинально в виде однократной дозы при прерывании ранних сроков беременности — меньше 42 дней аменореи (меньше 6 недель). Bugalho и соавт. (2000) мизопростол вводился вагинально в дозе 800 мкг с наблюдением в течение одной недели. Если не обнаруживалось признаков индукции аборта, вагинально вводилась вторая доза мизопростола 800 мкг, и далее, если не наступало прерывание беременности в течение 24 ч, производилась вакуум-аспирация. Результаты проведенных исследований показали, что у 71,8% пациенток наступил аборт. Спустя 3 дня с момента начала индуцирования аборт наступил у 87,1% пациенток. После применения второй дозы мизопростола спустя 7 дней эффективность индуцирования составила 92,1%. Из главных побочных эффектов следует указать на боли внизу живота у 84,5% женщин, тошноту у 21,4% и головную боль у 17,5% пациенток.

Таким образом, применение 800 мкг мизопростола вагинально в ранние сроки беременности является эффективным методом прерывания беременности, и при этом нет необходимости в применении дополнительной дозы в течение 72 ч после введения первой дозы мизопростола, как это рекомендуется в некоторых исследованиях.

В центре внимания исследования (Carbonell et al., 2000) было изучение возможности применения мизопростола в меньшей дозе — 600 мкг, также вагинально с целью прерывания беременности ранних сроков. При этом был разработан следующий режим введения мизопростола: пациентка сама в амбулаторных условиях вводила вагинально мизопростол в дозе 600 мкг 3 раза с интервалом каждые 8 ч в течение 24 ч с целью прерывания беременности до 63-го дня аменореи (до 9 недель беременности). Всего индуцирование аборта проведено у 90 пациенток со сроком беременности от 35 до 63 дней (9 недель). Индуцирование аборта достигалось одной дозой мизопростола, равной 600 мкг. Полный аборт наступил у 57 из 89 (64%) в среднем за 7,2 ч с колебаниями от 3 до 20 ч для всех пациенток в первые 24 ч с момента введения первой дозы мизопростола. В 32 случаях отмечено отсутствие эффекта, при этом, как полагают авторы, у 28 женщин — из-за данного способа прерывания беременности.

После применения третьей дозы мизопростола 24 пациентки отметили нарушение сердечного ритма. Авторы приходят к выводу, что доза мизопростола, равная 600 мкг, не является адекватной для индуцирования аборта и не дает высокого эффекта в вызывании полного аборта.

Исследования, проведенные в США (Rosing, Archbald, 2000) и в Бразилии (Pollack, Pine, 2000) при анализе 610 пациенток, показали, что введение самой пациенткой вагинально мизопростола составляет 37 % и уменьшает частоту серьезных осложнений, которые могут наблюдаться при прерывании беременности. Поэтому применение мизопростола перспективно для прерывания беременности ранних сроков (Sathapanachai et al., 2001). Однако существуют широкие колебания в плане эффективности различных режимов введения препарата (Blancard et al., 2000). По мнению этих же авторов (Blanchard et al., 1999), применение терапевтического аборта существенно уменьшает материнскую смертность, что существенно для развивающихся стран. В свете политики и коммерческих трудностей сочетанное применение мифепристона и мизопростола может оказаться недостаточно подходящим в ближайшем будущем. Поэтому ряд исследователей с этой целью предлагают один мизопростол, несмотря на то что данные о его эффективности различны и порой трудны для сравнения. Однако недавние исследования все же показывают, что применение одного мизопростола для индуцирования аборта может быть безопасным и эффективным как метод

терапевтического прерывания беременности. Мизопростол является широко продаваемым препаратом в мире по другим его показаниям. Препарат недорогой, легко транспортируется, прост для введения и остается стабильным даже в тропическом климате. Поэтому режим введения одного мизопростола с целью терапевтического метода прерывания беременности ускоряет подход к безопасному медицинскому аборту, особенно среди женщин в развивающихся странах.

В то же время в работе Ngai и соавт. (2000) применялся также один лишь мизопростол вагинально в дозе 800 мкг на 1, 3 и 5-й дни, при сроках беременности до 9 недель с добавлением воды к мизопростолу. Полный аборт отмечен у 60% пациенток, и с введением последующих доз эффективность повышается до 92%. Однако, несмотря на достаточно высокую эффективность мизопростола (до 92%), авторы все же не рекомендуют применение одного мизопростола с целью прерывания беременности, так как имеет место высокая частота неудач прерывания беременности.

Глава 7

Подготовка шейки матки перед абортom мизопростолом

Преимущества

Существуют убедительные доказательства того, что подготовка шейки матки перед абортom в I триместре беременности при сроке более 9 недель может снизить частоту общеизвестных ранних осложнений, таких как небольшие разрывы шейки матки захватывающими ткани щипцами и неполная эвакуация содержимого полости матки в результате невозможности достичь адекватного расширения шейки. Это было показано в многоцентровом исследовании ВОЗ (1981) и подтверждено крупным ретроспективным изучением результатов 15 438 абортов, выполненных в США при помощи вакуумной аспирации (Schulz et al., 1983). В американском исследовании сообщалось, что введение ламинарии перед использованием жестких расширителей приводило к незначительному (26%) уменьшению риска цервикальной травмы, но что риск таких повреждений сильно снижался, если ламинария раскрывала шейку матки достаточно широко, чтобы выполнить эвакуацию содержимого матки без применения механических расширителей.

Многочисленные исследования показали, что этот метод смягчает и расширяет цервикальный канал и уменьшает усилие, необходимое для дилатации шейки матки.

Тем не менее ни одно из этих исследований не включало достаточного количества примеров для того, чтобы можно было точно определить зависимость между подготовкой шейки матки и частотой развития осложнений (Toppozada et al., 1973; Kent et al., 1983; Nicolaides et al., 1983; Lauersen, Graves, 1984). Например, если частота поврежде-

дений шейки матки без ее подготовки составляет 0,5%, в сравнительном исследовании для выявления 50% снижения этого показателя необходимо было бы иметь группы, включающие 7500 женщин.

Отбор пациенток

Подготовка шейки матки обычно применяется перед абортom в I триместре беременности, выполняемым при помощи вакуумной аспирации, поскольку это ускоряет и облегчает процедуру аборта и, как считается, снижает частоту ранних осложнений. Однако практика подготовки шейки матки имеет некоторые недостатки, в частности требует дополнительных расходов и времени, а также вызывает ощущение дискомфорта у пациентки. Имеющаяся сегодня информация не оправдывает проведения рутинной подготовки шейки матки у всех женщин, которым выполняют аборт с помощью вакуумной аспирации. Различные исследования позволяют предположить, что такая подготовка необязательна у женщин со сроком беременности менее 63 дней. Начиная с 63 дней и до 12 недель беременности она может принести пользу всем женщинам, подвергающимся абарту, независимо от того, хирургическими или терапевтическими методами он выполняется. Важно провести большое рандомизированное многоцентровое исследование, чтобы определить, какова экономическая эффективность подготовки шейки матки при уменьшении частоты ранних осложнений аборта, выполняемого при помощи вакуумной аспирации при сроках беременности 9–12 недель (ВОЗ, 1999).

Простагландины

Как естественные простагландины, так и аналоги простагландинов используются для расширения шейки матки перед абортom, выполняемым в I триместре беременности с помощью вакуумной аспирации. Рандомизированные контролируемые исследования показывают эффективность вагинальных препаратов динопростона, метилового эфира карбопроста и гемепроста (ВОЗ, 1981; Mackenzie, Fry, 1981; Но et al., 1983). При необходимости обычно легко произвести дальнейшее расширение шейки матки.

В этих исследованиях величина кровопотери во время вакуумной аспирации была значительно меньше в группе женщин, получавших простагландин, чем в контрольной группе, вероятно, благодаря повышенному тону мышц матки. Продолжительность влагалищного кровотечения после аборта была также меньше после использования простагландинов. Подготовка шейки матки с помощью простагландинов вызывала боли в матке, и 20% женщин нуждались в обезболивании. Простагландины, кроме того, вызывали развитие побочных желудочно-кишечных эффектов, таких как рвота и диарея, у 10–20% женщин, но эти побочные эффекты были более сильными и чаще наблюдались при использовании вагинальных препаратов метилового эфира карбопроста, чем при применении гемепроста.

Наблюдалось значительное расширение шейки матки при введении простагландина за 3 ч до вакуумной аспирации и еще больший эффект при введении его за 12 ч перед этой процедурой; к этому времени у некоторых женщин происходит аборт под действием простагландина (ВОЗ, 1981). Введение простагландина за 3–4 ч перед вакуумной аспирацией приводит к адекватной подготовке шейки матки и вызывает минимальные побочные эффекты. Это относительно быстрое действие означает, что вмешательство можно осуществлять в амбулаторном отделении.

Сравнение простагландинов и гидрофильных расширителей

В ряде исследований сравнивали эффективность различных простагландинов и гидрофильных расширителей при подготовке шейки матки (Christensen et al., 1983; Welch et al., 1984; Grimes et al., 1987; Darney et al., 1987; Norström et al., 1988; Jurgensen, Christensen, 1989).

Значительное преимущество применения простагландинов состоит в том, что некоторые из них могут быть введены в виде вагинальных суппозиториям персонифицированным персоналом, в то время как введение гидрофильных расширителей требует наличия гинекологического опыта и обычно выполняется врачом.

Это условие может свести на нет преимущество более низкой стоимости гидрофильных расширителей по сравнению с аналогами простагландинов. Таким образом, подготовка шейки матки к хирур-

гическому аборту в I триместре беременности позволяет уменьшить усилие, необходимое для ее механического расширения. Есть данные, указывающие, что при такой подготовке реже бывают повреждения шейки матки, случаи неполной эвакуации плода и перфорации матки.

Естественные простагландины и их аналоги эффективно смягчают шейку матки и инициируют ее расширение перед абортом. Введение их в виде вагинальных суппозиторий практически, не требует особых медицинских навыков и не связано ни с какими непосредственными серьезными побочными эффектами. Для адекватного расширения шейки матки необходимо минимум 3 ч. Подготовка шейки матки с помощью простагландинов уменьшает кровотечение во время выполнения аборта. Побочные эффекты проявляются в виде болей в матке, рвоты и диареи, которые развиваются у небольшого числа женщин.

Отдаленные преимущества подготовки шейки матки в отношении снижения цервикальной недостаточности при последующих беременностях определить трудно, так как подобные отдаленные осложнения редки. Можно предположить, что эта процедура по крайней мере целесообразна у женщин, у которых искусственный аборт выполняется во время первой беременности при сроке не менее 9 недель.

Безопасность и эффективность вакуумной аспирации можно еще более увеличить с помощью рутинной подготовки шейки матки простагландинами.

Наличие лекарственных средств, индуцирующих аборт

В большинстве стран имеется очень ограниченный выбор лекарственных средств. Их стоимость часто является дополнительным лимитирующим фактором. Это особенно справедливо в отношении естественных простагландинов и их аналогов.

Недавно поступили сведения о том, что таблетки мизопростола для перорального применения при помещении во влагище также вызывают аборт. Все эти пути введения обычно приемлемы для женщин и требуют наличия самых обычных врачебных и сестринских навыков.

Подготовка и опыт выполнения

Все акушеры-гинекологи могут обеспечить безопасное терапевтическое индуцирование аборта после относительно небольшой дополнительной подготовки. Выполнение же аборта при помощи расширения шейки матки и эвакуации содержимого матки требует навыков, опыта и специальных инструментов, чтобы свести к минимуму серьезные осложнения. Акушеры-гинекологи с соответствующей подготовкой должны иметь достаточную практику, чтобы поддерживать свое умение на требуемом уровне.

Всякий раз, когда это возможно, персоналу следует выражать сочувствие женщинам с нежелательными беременностями. Это не всегда возможно, и отношение персонала влияет на выбор пациенткой метода выполнения аборта. Всем абортam, выполняемым при сроках беременности более 14 недель, должна предшествовать подготовка шейки матки.

Следует подчеркнуть, что прямое участие врачей сводится к минимуму, если используются простагландины с вагинальными суппозиториями, поскольку их может вводить средний медицинский персонал, который также подготовлен и для введения гидрофильных расширителей. И наоборот, некоторые медицинские сестры испытывают дискомфорт при индуцировании аборта и поэтому предпочитают методы, требующие максимального участия врачей, такие как расширение и эвакуация или внутриматочная инъекция.

Приемлемость терапевтического аборта

Нежелательная беременность является серьезной эмоциональной проблемой для женщин. Те из них, кто решит, что им необходим аборт, примут любой безопасный и эффективный метод его выполнения. Большинство абортov производится в I триместре беременности, и до появления раннего терапевтического аборта единственный выбор, который предоставлялся некоторым женщинам, был выбор между местным обезболиванием и общим наркозом, выбор, который мог быть невозможен, если в отделении отсутствовало оборудование для проведения общего наркоза или врач относился к общему наркозу как к необязательной или слишком дорогостоящей процедуре.

Ранний терапевтический аборт является безопасной и эффективной альтернативой аборта с помощью вакуумной аспирации.

В девяти исследованиях сравнивали приемлемость раннего терапевтического аборта с приемлемостью аборта, выполняемого при помощи вакуумной аспирации. Проведенные исследования показывают, что, имея выбор между терапевтической и хирургической процедурами для раннего прерывания беременности, многие женщины выбирают терапевтический метод. Большинство женщин, независимо от того, выбирали ли они терапевтический или хирургический аборт, удовлетворены выбранным методом. Страх перед хирургическим вмешательством и общим наркозом является одним из важных факторов, определяющих выбор терапевтического метода.

Необходимы соответствующие исследования для улучшения современных схем терапевтического индуцирования аборта с целью увеличения их применимости и приемлемости. Следует лучше изучить вопрос о месте выполнения терапевтического аборта в ранние сроки беременности, особенно в отношении безопасности и средств выполнения такого аборта в домашних условиях.

Планирование раннего терапевтического аборта

Внедрение любого вида вмешательства, предполагающего приобретение новых навыков врачами, необходимо сделать легкодоступным для большинства населения. И это требует тщательного планирования. Некоторый опыт уже приобретен при внедрении служб вакуумной аспирации не только по поводу аборта, но также и для удаления продуктов зачатия, оставшихся в матке после выкидыша (Greenslade et al., 1992, 1993). В этой связи ВОЗ разработала трехстадийный процесс для внедрения новых методов контроля рождаемости (ВОЗ, 1994). Предстоит определить с помощью исследований, какой путь обеспечения раннего терапевтического аборта, выполняемого с помощью простагландина, является наиболее эффективным.

Проблемы, связанные с внедрением раннего терапевтического аборта, зависят от национальных законов, существующих местных служб здравоохранения и отношения населения к искусственному аборту.

Подготовка шейки матки перед абортom мизопростолом

Как известно, хирургическая вакуумная аспирация содержимого полости матки в I триместре беременности является общепризнанной в мире. Для подготовки шейки матки в последние годы разработан ряд эффективных методов: гидрофильные дилататоры, антипрогестогены и простагландины. Однако применение натуральных и синтетических простагландинов имеет много выраженных побочных эффектов. В последние годы мизопростол стал применяться с целью созревания шейки матки при доношенной беременности. Он легко вводится в родовые пути женщины, является эффективным и недорогостоящим препаратом. Является установленным фактом то, что пероральное или вагинальное применение мизопростола в дозах 400 мкг является эффективным методом, когда препарат вводится за 3 ч до вакуумной аспирации содержимого полости матки. Использование мизопростола для подготовки шейки матки широко используется в гинекологической практике (Singh, Fong, 2000).

При введении ламинарии отмечается существенно больший процент женщин, испытывающих боли внизу живота (85,7%), чем при пероральном применении мизопростола (28,9%) и при вагинальном введении (у 34,0% женщин) ($P < 0,01$). Не выявлено существенных различий в частоте побочных эффектов, в том числе и со стороны желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, применение мизопростола вагинально оказывается более эффективным, чем его пероральное применение, является альтернативой ламинарии для подготовки шейки матки перед абортom, выполняемым в I триместре с помощью вакуумной аспирации (при сроке 7–14 недель). Препарат недорог, легко вводится и приводит к большему расширению цервикального канала с меньшим болевым эффектом при его введении, по сравнению с ламинарией, и не вызывает выраженных побочных эффектов, по сравнению с ламинарией (Mac Isaac et al., 1999). Предметом сравнительных исследований может стать, естественно, работа Okamoto и соавт. (1999) об эффективности мизопростола для расширения шейки матки перед абортom, выполняемым в I триместре беременности с помощью вакуумной аспирации. При этом использовался мизопростол как отдельно с целью индуцирования аборта, так и с вакуумной аспирацией. При этом у 70 женщин из 136 применялся мизопростол,

у 11 (15%) не выявлено никаких изменений со стороны шейки матки (диаметр цервикального канала составил 3,3 против 3,1 мм, $p < 0,06$). Наилучшие показатели отмечены при назначении мизопростола до 8 недель беременности. Авторы рекомендуют применение мизопростола для расширения шейки матки перед хирургическим вмешательством. Не меньший интерес представляет рандомизированное контролируемое исследование de Jonge и соавт. (2000), посвященное эффективности применения мизопростола для подготовки шейки матки перед операцией прерывания беременности в I триместре беременности. В настоящее время отмечается все более возрастающий интерес в клинической практике применения мизопростола для подготовки шейки матки перед абортом, но так как отсутствуют убедительные данные об его эффективности, нет консенсуса в применении наиболее адекватных доз мизопростола, способах введения, времени предоперационного введения и срока беременности. Авторы рекомендовали самой женщине вводить вагинально 600 мкг мизопростола за 2–4 ч до операции для обеспечения достаточного раскрытия цервикального канала с целью более легкого осуществления операции вакуумной аспирации содержимого матки. Исследование выполнено в рамках двойного слепого, рандомизированного плацебо-контролируемого исследования.

У 278 женщин сроком до 12 недель беременности сама женщина вводила вагинально 600 мкг мизопростола до операции или плацебо.

Удалось достичь «приемлемого» раскрытия цервикального канала — свыше или равного 7 мм — через 2–4 ч после введения вагинально мизопростола. Побочные эффекты мизопростола до операции в виде вагинального кровотечения, жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта и боли внизу живота были отмечены у всех женщин.

Мизопростол вводили вагинально сами женщины, и у большинства расширение шейки матки достигало 7 мм или свыше (67,3% против 30,9%, $p < 0,0001$). Длительность операции в группе женщин с мизопростолом была существенно короче (220 с против 321 с, $p = 0,0013$), и операция оценивалась как более «легкая» (81,8 против 63,3%, $p = 0,0082$). Это существенно уменьшает частоту неудачных абортов до 70 дней аменореи (5 против 14,7%, $p = 0,005$). Эти результаты демонстрируют, что мизопростол, вводимый вагинально в дозе 600 мкг самой пациенткой за 2–4 ч до операции с целью подготовки шейки матки с последующей вакуум-аспирацией, являет-

ся вполне приемлемым, безопасным и эффективным методом. Дальнейшие исследования необходимы для выявления моментов оптимального использования мизопростола в I триместре беременности с целью подготовки шейки матки.

В этой связи небезынтересно проследить временной интервал эвакуации содержимого полости матки после вагинального введения мизопростола с целью расширения шейки матки. Так, Singh и соавт. (1999) у 118 первобеременных в сроки от 6 до 11 недель получали 400, 600 и 800 мкг мизопростола вагинально. Вакуум-аспирация осуществлялась через 3 ч после введения вагинально 400 мкг мизопростола и через 2 ч после введения 600 и 800 мкг мизопростола.

В результате проведенных исследований 11 (18,3%) и 15 (25%) женщин, которым вводился мизопростол в дозе 600 и 800 мкг, имели диаметр цервикального канала по крайней мере 8 мм через 4 ч после введения вагинально мизопростола; 55 (91,7%) пациенток с дозой 400 мкг мизопростола за 3 ч до операции имели идентичные результаты расширения шейки матки. При этом средний диаметр цервикального канала (6,7 и 6,8 мм) для высоких доз мизопростола был существенно меньше, чем для дозы 400 мкг мизопростола (8,1 мм, $p < 0,001$). Кровопотеря до и после операции также существенно отличалась с дозой 400 мкг мизопростола и 800 мкг мизопростола ($p = 0,03$). Кроме того, намного больше отмечалось побочных эффектов, случаев абдоминальных болей и лихорадки при введении 600 и 800 мкг мизопростола по сравнению с дозой 400 мкг мизопростола ($p < 0,001$). Однако ни одна из женщин не принимала анальгетики или жаропонижающие средства. Авторы приходят к заключению, что минимальный интервал для эвакуации содержимого полости матки должен быть, по крайней мере, 3 ч для успешного расширения шейки матки перед производством вакуумной аспирации.

При этом некоторые исследователи обращают особое внимание на данные УЗИ в оценке эффекта мизопростола (91%) в случае прерывания аборта при сроках меньше или равных 42 дням (Creinin, Spitz, 2000) или выявления аномалий развития матки и связанных с этим неудач хирургического прерывания беременности (Jermy et al., 1999). Jermy и соавт. (1999) указывают, что трансвагинальный метод УЗИ не используется рутинно при прерывании беременности в Англии. Авторы описывают случай с аномалией развития матки.

Сравнительная оценка оксида азота (изосорбида мононитрата) и мизопростола в комбинированной терапии в I триместре беременности с целью подготовки шейки матки к аборту

Ledingham и соавт. (2001) изучили эффективность комбинированной терапии с оксидом азота (изосорбидом мононитратом в дозе 40 мг) и мизопростолом в дозе 400 мкг для подготовки шейки матки перед абортом в I триместре беременности, в рандомизированном, контролируемом исследовании. Перед производством аборта у 22 женщин вводился вагинально изосорбид мононитрат (isosorbide mononitrate) в дозе 40 мг и также у 22 женщин мизопростол в дозе 400 мкг или оба вещества вместе (у 22 пациенток) в тех же дозах. Целью данного исследования было достижение кумулятивной силы, требуемой для расширения цервикального канала до 8 мм. В результате проведенных исследований цервикальная резистенция вслед за применением комбинированной терапии с изосорбидом мононитратом и мизопростолом существенно не отличалась по сравнению с введением одного мизопростолом (24,5 против 18,5). Введение мизопростолом давало более низкую цервикальную резистентность, чем один изосорбид мононитрата (18,5 против 39, $p = 0,04$; тест Mann-Whitney). Таким образом, авторы не обнаружили каких-либо преимуществ комбинации мизопростолом с донором оксида азота — изосорбидом мононитратом по сравнению с одним мизопростолом для подготовки шейки матки в I триместре беременности.

Глава 8

Мифепристон в сочетании с простагландином

Мифепристон

Несколько исследований с использованием в качестве контроля введения плацебо, выполненных двойным слепым методом, показали, что мифепристон может индуцировать размягчение и расширение шейки матки (Duriot et al., 1988; Rådestad et al., 1988; Lefebvre et al., 1990; Gupta, Johnson, 1990; ВОЗ, 1990).

Единичная пероральная доза мифепристона, равная 100–600 мг, оказывает сильное действие в течение 24 ч, но более эффективна при 48-часовом интервале. Основным преимуществом применения мифепристона при подготовке шейки матки является малая выраженность побочных эффектов; если его вводят более чем за 36 ч до выполнения аборта, у некоторых женщин появляется слабое маточное кровотечение. В отличие от подготовки шейки матки простагландинами, при введении мифепристона кровопотеря во время последующего аборта с помощью вакуумной аспирации не уменьшается.

Было показано, что при введении 200 мг мифепристона за 36 ч до аборта с помощью вакуумной аспирации при сроке беременности 9–13 недели шейка матки расширяется так же, как после введения 1 мг гемепроста за 3–4 ч до этой процедуры (Henshaw, Templeton, 1991). Однако существует организационная проблема, связанная с использованием мифепристона, поскольку женщина вынуждена посетить клинику за 24–48 ч до аборта, чтобы получить препарат. Это неудобство может компенсироваться более низкой частотой побочных эффектов.

Мифепристон в сочетании с простагладином

Мифепристон, вводимый изолированно в начале I триместра (до 63-го дня), индуцировал полный аборт только приблизительно у 60–70% женщин, за исключением тех случаев, когда его вводили в первые 10 дней задержки менструального цикла и когда его эффективность составляла 85%. Эффективность этого препарата при применении изолированно на 9–14-й неделях беременности изучена мало. Последовательное введение мифепристона и аналога простагландина было намного более эффективным, но лишь в небольшом числе исследований есть данные об использовании такой схемы в период между 9-й и 14-й неделями беременности. В многоцентровом исследовании, выполненном в Великобритании, было 15 женщин с беременностями сроком 9–10 недель, которые получали мифепристон, а затем гемепрост; одной из этих женщин потребовалась эвакуация содержимого матки.

Комбинация мизопростола, вводимого перорально с мифепристоном, вместо гемепроста с мифепристоном, по-видимому, более эффективна при сроках беременности 9–14 недель, поскольку опыт применения первого сочетания при ранних сроках беременности позволяет предположить, что уже при сроке 7–9 недель его эффективность уступает комбинации мифепристона с гемепростом (McKinley et al., 1993).

Таким образом, мифепристон в виде одной пероральной таблетки эффективно размягчает шейку матки и инициирует ее расширение. Его нужно вводить за 24–48 ч до аборта. Побочные эффекты при этом минимальны, но кровопотеря во время аборта не уменьшается.

Терапевтический аборт при помощи мифепристона и простагландинов можно применять при беременности сроком 9–14 недель, но при этом, по-видимому, возрастает вероятность неполного аборта, побочных эффектов и осложнений по сравнению с методом вакуумной аспирации.

Мифепристон в сочетании с мизопростолом для прерывания беременности в I триместре беременности

Мифепристон — это 19-норстероид, который специфически блокирует рецепторы прогестерона и глюкокортикостероидов. Он

активен при пероральном введении, и пиковые уровни его содержания в плазме крови достигаются менее чем через 2 ч после приема. Период его полувыведения из плазмы крови равен 26–48 ч, но в наномолярных концентрациях он сохраняется в течение нескольких дней (Lahteenmaki et al., 1987). Сократимость матки возрастает в течение 12 ч после его введения и достигает максимума приблизительно через 36 ч (Swahn, Bygdeman, 1988). Блокада рецепторов глюкокортикоидов быстро компенсируется увеличением продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе и увеличением секреции глюкокортикостероидов надпочечниками. Блокада рецепторов прогестерона приводит к разрушению материнских капилляров в отпадающей оболочке (Johannisson et al., 1989), синтезу простагландинов в эпителии децидуальных желез (Smith, Kelly, 1987) и угнетению простагландиндегидрогеназы (Cheng et al., 1993). Возросшие в результате этого концентрации простагландинов индуцируют сокращения матки. Изменения, происходящие в отпадающей оболочке, напоминают те, что имеют место при воспалении, и сопровождаются дополнительным высвобождением простагландинов (Kelly et al., 1992). Подобные изменения происходят также в шейке матки (Rädestad et al., 1993), но концентрации простагландина Е не увеличиваются в тканях шейки матки, и созревание шейки матки не блокируется нестероидными противовоспалительными средствами. Это можно объяснить увеличением количества рецепторов простагландина в цервикальных тканях под влиянием мифепристона. Началу сокращений матки предшествует размягчение и расширение шейки (ВОЗ, 1990).

Вышеречисленные изменения имеют сложный характер и до конца не выяснены. Одна из проблем состоит в том, что существуют некоторые варианты в реакции на мифепристон; так, при введении одного мифепристона до 56-го дня аменореи происходит прерывание только 60–65% беременностей даже в тех случаях, когда доза препарата значительно выше той, которая у большинства женщин вызывает кровотечение.

Мифепристон примерно в пять раз повышает чувствительность матки к аналогам простагландинов (Bygdeman, Swahn, 1985). Этот эффект развивается через 24–48 ч и лежит в основе раннего терапевтического аборта, при котором через 36–48 ч после перорального приема мифепристона вводят аналоги простагландинов.

Полный аборт происходит приблизительно у 95% женщин с длительностью аменореи до 63 дней в тех случаях, когда мифепристон вводили или однократно в дозе 600 мг, или пятикратно по 25 мг (с 12-часовым интервалом) и через 36–48 ч после последней дозы однократно вводили подходящий простагландин. Это впервые было продемонстрировано в 1985 г. в Швеции при применении внутримышечных инъекций 0,25 мг сульпростона (Bygdeman, Swahn, 1985), а затем было подтверждено в Шотландии, где использовали гемепрост в дозах 0,5 или 1 мг в виде вагинального суппозитория (Cameron et al., 1986), и во Франции, где использовали гемепрост в дозе 1 мг (Dubois et al., 1988). За этими небольшими клиническими испытаниями последовали два крупных многоцентровых исследования во Франции и Великобритании (Silvestre et al., 1990). Эти исследования подтвердили, что однократное пероральное введение мифепристона в дозе 600 мг, через 48 ч после которого вводили или сульпростон внутримышечно в дозе 0,25–0,50 мг, или гемепрост в дозе 1 мг в виде вагинального суппозитория, обеспечивает полный аборт приблизительно у 95% женщин. Только в 0,4–0,8% случаев реакции не последовало.

Дозы

Оптимальная доза мифепристона не установлена. Результаты различных исследований позволяют предположить, что когда за введением мифепристона следует введение аналога простагландина гемепроста, то одинаковое действие можно получить от однократного введения мифепристона в дозах менее 600 мг. В недавно проведенном многоцентровом исследовании ВОЗ (1993) сообщалось, что однократное введение мифепристона в дозах 200, 400 или 600 мг, через 48 ч после которого следовало введение гемепроста в дозе 1 мг в виде вагинального суппозитория, приводило к полному аборту у 95% женщин с задержкой менструации до 28 дней (ВОЗ, 1993). Не было статистически значимых различий в результатах вмешательства в зависимости от дозы мифепристона, так же как в числе жалоб, характере кровотечения и в изменениях величины артериального давления и концентрации гемоглобина.

Альтернативные простагландины

Многим женщинам не нравятся лекарственные средства, вводимые вагинально. В настоящее время уже не существует сульпростона для внутримышечного введения, но было показано, что перорально вводимый мизопростол эффективен так же, как и гемепрост, вводимый вагинально, по меньшей мере при продолжительности аменореи до 49 дней (McKinley et al., 1993). Во Франции было выполнено многоцентровое исследование, которое включало 895 женщин с аменореей сроком до 49 дней (Peuget et al., 1993). Всего 505 женщин получили 600 мг мифепристона, через 48 ч после которого следовало введение мизопростола в дозе 0,4 мг; полный аборт произошел у 97 % женщин. Остальные 390 женщин получали препараты по такой же схеме, только в случае отсутствия аборта через 4 ч после первой дозы мизопростола им вводили его повторно в дозе 0,2 мг. При этой схеме доля женщин, у которых произошел аборт, возрастала до 99 %. Эти результаты ясно говорят о том, что по меньшей мере при сроке аменореи до 49 дней мизопростол так же эффективен, как гемепрост при комбинации его с мифепристоном. Важными преимуществами этого вводимого перорально простагландина для клинических служб, особенно в развивающихся странах, служат его низкая стоимость, стабильность при комнатной температуре и большая его приемлемость для женщин по сравнению с другими аналогами простагландинов.

Эффект

Аборт. Распознаваемые продукты зачатия выводятся в течение 4 ч после введения простагландина у 60–70 % женщин и в течение 24 ч у 85 % женщин. Приблизительно у 95 % женщин происходит полный аборт в течение 7 дней лечения простагландином. Неполный аборт дополняется вакуумной аспирацией. Приблизительно у 0,5–1,0 % женщин эту процедуру необходимо выполнять с целью гемостаза для прекращения сильного кровотечения. У оставшихся 2–3 % женщин данная процедура выполняется элективно, обычно из-за постоянного вагинального кровотечения или выделений, а также других признаков, указывающих на неполный аборт.

Продолжающаяся беременность. Во всех крупных клинических исследованиях сообщается о том, что мифепристон, вводимый в сочетании с простагландином, не прерывает беременность у 0,5–1,0 % женщин. Необходимо глубже изучить причины, лежащие в основе этих случаев неэффективного вмешательства, включая зависимость между числом беременностей, которые не прерываются, дозой мифепристона, а также типом и дозой простагландина (ВОЗ, 1999).

Кровотечение. Почти у всех женщин после приема мифепристона развивается кровотечение, а у 50–60 % женщин оно начинается до введения простагландина. У остальных кровотечение обычно начинается в первые несколько часов после введения простагландина. По результатам многоцентрового исследования во Франции сообщается, что кровопотеря продолжалась в среднем 8 дней, а у 90 % женщин она длилась 12 дней или менее (Ulmann et al., 1992). Хотя большинство пациенток считают, что это кровотечение обильнее, чем менструация, лечение требуется очень редко. В ходе многоцентровых исследований во Франции и Великобритании эвакуация содержимого матки с целью прекращения кровотечения была сочтена необходимой в 0,4 и 1 % случаев соответственно, а переливание крови выполняли соответственно в 0,1 и 1 % случаев (Ulmann et al., 1992).

Кровопотеря возрастает с увеличением срока беременности и, по-видимому, не зависит от количества мифепристона и гемепростра, применяемого для индуцирования аборта. В одном исследовании средняя величина кровопотери составила 74 мл, однако диапазон составляет от 14 до 512 мл (Rodger et al., 1989). В многоцентровом исследовании ВОЗ (1990) среднее снижение концентрации гемоглобина равнялось 0,3 г/дл, но в британском многоцентровом исследовании, где предел срока беременности был выше, у 1 % женщин он составлял 2–4 г/дл.

Боль. Болевые ощущения в той или иной степени испытывают почти все женщины, особенно в течение первых часов после введения простагландина. В многоцентровом исследовании ВОЗ (1990) 13 % женщин получали наркотические анальгетики и еще 11 % — ненаркотические анальгетики, главным образом парацетамол. И напротив, в исследовании, проводимом во Франции, в котором мизопропрост давали в сочетании с мифепристоном, наркотические анальгетики не использо-

вались вообще и только 20% пациенток потребовалось какое-либо обезболивание (Peyron et al., 1993).

Женщины, которые меняют свое решение после введения мифепристона

Иногда женщины решают сохранить беременность после приема мифепристона. На сегодняшний день изготовители мифепристона имеют информацию о 27 таких случаях беременности, сохраненной до родов, которые закончились появлением на свет внешне здоровых детей. Необходимы наблюдения за многочисленными случаями беременностей, при которых вводился мифепристон, чтобы определить, оказывает ли он тератогенное действие. Аналогичным образом остается неизвестным влияние простагландина на плод, но пока любое вещество, вызывающее заметное увеличение тонуса матки и ее сократимости, а также, предположительно, снижение притока крови к плаценте и плоду, должно рассматриваться как потенциально вредное.

Таким образом, можно заключить, что введение мифепристона, за которым через 36–48 ч следует введение подходящего простагландина, является безопасным и эффективным методом индуцирования аборта при сроке аменореи до 63 дней. Серьезные осложнения развиваются редко, как после раннего терапевтического аборта, так и после вакуумной аспирации. Оптимальная доза мифепристона не установлена, но имеющиеся данные позволяют предположить, что доза 200 мг при введении в сочетании с подходящим простагландином эффективна так же, как и доза 600 мг, и что не существует медицинских преимуществ дробного введения мифепристона.

В настоящее время еще предстоит определить подходящий простагландин и оптимальную его дозу для применения после введения мифепристона при различных сроках беременности. Также неясно, влияют ли доза мифепристона, тип и доза простагландина и взаимодействие этих двух агентов на эффективность схемы вмешательства и вид неудач (ВОЗ, 1999). Стабильность лекарственных средств при комнатной температуре и редко возникающая необходимость в дополнительном удалении остатков продуктов зачатия позволяют

предположить, что введение мифепристона с последующим введением мизопростола обладает значительной эффективностью в отношении безопасного терапевтического аборта, особенно при беременностях со сроком аменореи до 49 дней.

Несмотря на низкую частоту неудач выполнения терапевтического аборта с помощью комбинации мифепристона с простагландином, необходимо предусмотреть возможность перевода женщины в подобном случае в хирургическое отделение для эвакуации содержимого матки, предпочтительно при помощи вакуумной аспирации.

Необходимы дополнительные исследования для оценки и улучшения схем лечения с применением сочетания мифепристона с простагландином для прерывания беременности со сроком аменореи до 63 дней.

Глава 9

Мифепристон в сочетании с мизопростолом, назначаемые перорально в I триместре беременности

В специальной литературе имеются единичные сообщения о применении мифепристона (мифегина) в России (Абашин В. Г. и соавт., 2000).

В. В. Абрамченко и соавт. (2001, 2002) с целью прерывания беременности ранних сроков применили препарат мифепристон (коммерческое название «мифегин») у 68 женщин. Из 68 пациенток, принимавших мифепристон с целью прерывания беременности, 32 женщины были нерожавшими и 36 женщин имевшими в анамнезе роды. Возраст женщин колебался от 13 до 39 лет. Задержка менструального цикла до 49 дней являлась основным показанием для применения мифепристона в I триместре беременности. По данным ультразвукового обследования срок беременности не превышал 5 недель беременности.

Применялась следующая схема прерывания беременности мифегином. Препарат в дозе 600 мг (3 таблетки по 200 мг) принимался пациенткой за один прием под наблюдением врача. Через 48 ч принимались синтетические аналоги простагландинов, в частности мизопростол (сайтотек) в дозе 400 мкг перорально, что приводило к инициации маточных сокращений и прерыванию беременности. Если инициации аборта не наступало с интервалом 3 ч, повторно применялся мизопростол также в дозе 400 мкг. При применении данной схемы у 3 пациенток аборт произошел только на фоне применения мифепристона (мифегина) без приема мизопростола (сайтотека) под контролем ультразвукового исследования. После применения мизо-

простола перорально однократно в дозе 400 мкг у 56 пациенток появились кровянистые выделения. При этом при ультразвуковом обследовании у 48 пациенток элементов плодного яйца в матке обнаружено не было. У остальных 17 пациенток мизопростол назначался в дозе 400 мкг повторно с интервалом 3 ч, после чего у 13 пациенток произошел аборт (контроль остатков продуктов зачатия с помощью ультразвука осуществлялся на следующие сутки). У 3 женщин аборт наступил на 5–7-е сутки после применения мизопростола, также под контролем ультразвукового обследования содержимого матки на предмет наличия остатков продуктов зачатия. Побочные эффекты в виде слабости, головной боли, тошноты были отмечены у 14 пациенток. Несмотря на это, при социологическом опросе после прерывания беременности ни одна из пациенток не высказала сожалений о выбранном способе прерывания беременности. 100% результативность прерывания беременности у 68 пациенток указывает на целесообразность расширения показаний к прерыванию беременности с помощью мифепристона (мифегина) с последующим назначением мизопростола (сайтотека), как альтернативе хирургическому методу прерывания беременности, с учетом ряда негативных моментов, связанных с хирургическими методами прерывания беременности и возможными осложнениями после наркоза, а также риском, связанным с восходящей инфекцией при хирургическом вмешательстве с целью прерывания беременности. (Абрамченко В. В., Баушев И. В., Карпов А. Б., 2001, 2002).

Соуаџи (2000) проанализировал 3 исследования, проведенных в Индии, о прерывании ранних сроков беременности и осложнениях при использовании 600 мг мифепристона и 400 мкг перорального применения мизопростола с высокой эффективностью и низкой частотой осложнений.

Kurus J. Coyaji, Suchas Otiv (2001) оценили эффективность терапевтического аборта при сочетании мифепристона (RU 486) и мизопростола в условиях города и села в Индии. Кроме того, авторы сравнили приемлемость и легкость выполнения медицинского и хирургического методов прерывания беременности (вакуум-аспирация) при ранних сроках беременности (аменорея менее 56 дней). Применялся мифепристон (RU 486) в однократной дозе перорально 600 мг с последующим введением через 48 ч перорально 400 мкг мизопростола. Эффективность терапевтического аборта у городских и сельских жительниц составила соответственно 96,8 и 93,3%.

Не отмечено чрезмерной кровопотери, и не было необходимости в переливании крови и кровезаменителей. Большинство женщин предпочло терапевтический (медицинский) аборт. Это исследование показывает, что нехирургический метод прерывания беременности является более простым, менее дорогим и должен применяться более широко, что приведет к дальнейшему снижению материнской заболеваемости и смертности. В Индии приблизительно каждый год производится 6,7 млн аборт. При этом производится 452 аборта на 1 000 живорожденных или же 600 индуцированных аборт на 1 000 женщин детородного возраста между 15 и 44 годами (Chabra, Sheel, 1994).

Мифепристон назначался в дозе 600 мг в день поступления в клинику, и женщина наблюдалась там в течение 30 мин. В дальнейшем на 3-й день пациентка получала однократную дозу мизопростола (сайтотека) 400 мкг и оставалась в клинике под наблюдением в течение 4 часов.

Из 123 городских пациенток при назначении однократно перорально 600 мг мифепристона с последующим назначением через 48 ч мизопростола (400 мкг) у 119 (96,7%) пациенток наступил полный аборт. Отсутствие эффекта было только у 4 пациенток. В одном случае имел место неполный аборт, и у 3 пациенток была неразвивающаяся беременность (missed abortion), что потребовало дилатации и кюретажа. Не было случаев прогрессирования беременности. У сельских пациенток из 179 случаев у 167 (93,3%) беременность была прервана успешно. Среди побочных эффектов наиболее часто встречались абдоминальные боли, тошнота и рвота при применении мифепристона и мизопростола. Тошнота и рвота отмечены у 73 (59,3%) и 39 (31,7%) женщин соответственно до применения мизопростола и у 22 (17,9%) и 7 (5,7%) после введения мизопростола. Это свидетельствует, что тошнота и рвота были связаны больше с наличием беременности, чем с лечением. Абдоминальные боли отмечены у 28 (22,8%) 6 пациенток до применения простагландина мизопростола и у 73 (59,3%) после введения простагландина. Из этого следует, что боли в животе были связаны с процессом протекания аборта. Только один анальгетик применялся в этих случаях — таблетки парацетамола. Не было патологической кровопотери и необходимости применения гемотрансфузии.

Методом выбора у городских пациенток был медицинский (терапевтический) аборт. 125 из 142 (88%) женщин выбрали его, и

лишь только 16 (11,2%) пациенток предпочли хирургический метод. Одна женщина не могла сделать выбор, и ее беременность была прервана методом вакуум-аспирации.

Предпочтение терапевтическому аборту было обосновано рядом причин: признание пациенткой правильности ее решения (49,6%), страх перед хирургической операцией (49,6%), удобство выполнения прерывания беременности (40,6%), возможность находиться дома (26%), безопасность (3,3%), конфиденциальность (8,9%), быстрота метода (0,8%).

Для хирургического метода основными мотивами служили: широкая известность и надежность, быстрота выполнения (однократное вмешательство). Интересно отметить, что при повторном опросе женщин о том, какой метод пациентки предпочли бы в будущем, ответы были схожими, как и до операции терапевтического прерывания беременности.

Таким образом, применение терапевтического аборта оказалось эффективным у 93,3–96,7% пациенток. Методом выбора 88% женщин определили медицинский (терапевтический) аборт. Повторный опрос женщин спустя две недели после аборта дал схожую оценку в пользу терапевтического аборта. Так как медицинский аборт с применением мифепристона и мизопростола оказался эффективным и безопасным методом, это дает возможность применения его у сельских жительниц, где хирургические методы прерывания беременности оказываются неприемлемыми. Часто высказывается точка зрения, что применение мифепристона для развивающихся стран неприемлемо ввиду высокой стоимости препарата. Это не совсем правильно. Во-первых, цена препарата может быть уменьшена до $\frac{1}{3}$, так как можно применять 200 мг мифепристона, что в ряде исследований обеспечивает такую же эффективность, как и доза 600 мг мифепристона. Во-вторых, производство в ряде стран мифепристона позволяет также снизить цену (например, в Индии). Более того, если препарат включен в национальную Программу планирования семьи, он может быть освобожден от дополнительных налогов через социальную маркетинговую систему. Несмотря на то что себестоимость хирургического прерывания беременности является низкой, однако скрытая цена в виде обучения штата сотрудников для производства хирургического аборта, наличие операционной комнаты и цена лечения, осложнений типа инфекции, бесплодия и

перфорации матки значительно повышают себестоимость хирургического аборта.

Итак, терапевтический (медицинский) аборт является эффективным и безопасным методом. Большинство пациенток отдают предпочтение терапевтическому аборту, а не хирургическому методу прерывания беременности. Эта точка зрения пациенток остается неизменной даже после истечения определенного времени после производства медицинского (терапевтического) аборта. Данное исследование показывает, что такой нехирургический метод прерывания беременности является очень подходящим ввиду его безопасности, особенно для развивающихся стран (Kurus J. Coşajı, Suchas Otiv, 2001). Необходимо подчеркнуть, что прерывание беременности до 49 дней было разрешено в Китае 15 лет тому назад (1986). Общепринятым режимом ведения было назначение 150 мг мифепристона или одна доза 200 мг мифепристона с последующим пероральным назначением мизопростола. Применялось ультразвуковое обследование с целью исключения внематочной беременности. Женщины оставались в клинике в течение 4–6 ч после приема мизопростола. Если продукты зачатия не были эвакуированы в течение 4 ч наблюдения, назначалась вторая доза — 0,4 мг мизопростола. Эта схема применяется во многих клиниках Китая. Частота экстренного кюретажа колебалась от 1 до 4%, а частота гемотрансфузий составила менее 1%. Главным осложнением является недиагностированная эктопическая беременность. Эти результаты показывают, что сочетание мифепристона с мизопростолом является альтернативой хирургическим методам прерывания беременности (Wu, 2000). Интерес представляют работы, в которых изучался режим введения, эффективность, приемлемость и будущее направление по использованию мифепристона в дозе 600 мг с последующим назначением 400 мкг мизопростола перорально при прерывании беременности до 49 дней аменореи. Эффективность данного способа составляет 92–97%. Newhall, Winikoff (2000) подчеркивают, что вагинальное назначение мизопростола более эффективно, чем его пероральное назначение, включая и повышение эффективности прерывания беременности у женщин, у которых срок беременности был выше 49 дней аменореи. Низкая доза мифепристона 200 мг в сочетании с введением в домашних условиях половинной дозы мизопростола является безопасной и эффективной. В работе Guengant и соавт. (1999)

освещается проблема прерывания беременности мифепристоном и мизопростолом, при этом акцент делается на домашнем способе введения мизопростола в Гуадалапуе (Мексика). По мнению авторов, применение сочетания мифепристона и мизопростола для выполнения терапевтического аборта обещает революцию в репродуктивном здоровье женщины. У 92 женщин с аменореей меньше или равной 49 дням назначался мифепристон в дозе 600 мг в условиях клиники, и далее 400 мкг мизопростола перорально назначалось в домашних условиях спустя 2 дня от момента введения мифепристона. Повторное посещение клиники осуществлялось через 2 недели. Эффективность данного сочетания составила 95,4%, при этом схожие результаты были получены и в США. Авторы заключают, что домашнее назначение мизопростола может быть безопасным и эффективным в большинстве индустриально развитых стран.

В обстоятельном рандомизированном исследовании, проведенном во Франции и посвященном применению мифепристона в сочетании с пероральным или вагинальным введением мизопростола, указывается, что это сочетание широко используется для терапевтического аборта при аменорее меньше 49 дней. В других центрах Франции мифепристон используется с последующим назначением мизопростола вагинально (Aubeny, Chatellier, 2000). Авторы сравнили эффективность и толерантность мифепристона в сочетании с мизопростолом, вводимым перорально или вагинальным путем для прерывания беременности сроком до 49 дней у 237 женщин. Все женщины получали перорально 600 мг мифепристона и 400 мкг мизопростола, вводимого также перорально (119 женщин) или вводимого вагинально (118 женщин). Вторая доза мизопростола 400 мкг назначалась, если аборт не произошел в течение 3 ч. Общая эффективность составила 98,7% и не отличалась в двух исследуемых группах. Неудачи при прерывании беременности отмечались лишь в случаях введения перорально одного мизопростола. У пациенток, у которых аборт произошел в течение первых 3 ч при применении первой дозы мизопростола, способ введения мизопростола (перорально, вагинально) не влияет на время аборта. У пациенток, которые получали вторую дозу мизопростола, время аборта было короче (52 против 77 мин). Толерантность к препаратам была оценена визуальной аналоговой шкалой и схожа для обеих групп. В обеих группах пациентки предпочитали пероральный способ введения мизопростола.

В обстоятельных исследованиях ВОЗ (Женева, 2000) приводятся данные о сравнительной эффективности двух доз мифепристона в комбинации с мизопростолом с целью прерывания беременности ранних сроков. Срок беременности в момент выполнения аборта был меньше или равен 35 дням, прошедшим с первого дня последнего менструального цикла женщины. В зону обследования было включено 17 центров, объединяющих 1 589 женщин с аменореей 35 дней.

Женщины получали однократно дозу мифепристона 200 мг или 600 мг, затем через 48 ч назначался перорально мизопростол в дозе 400 мкг.

В результате проведенных исследований было продемонстрировано, что полный аборт с низкой дозой мифепристона был схожим с абортом с высокой дозой мифепристона (89,3 против 88,1%). Не было выявлено различий в частоте побочных эффектов в обеих группах. В то же время эта схема недостаточна для вызывания аборта больших сроков беременности.

Глава 10

Мифепристон в сочетании с вагинально введенным мизопростолом для выполнения терапевтического аборта

Представляет интерес работа Clark и соавт. (2000), в которой рассматривается проблема приемлемости терапевтического аборта для всех американских женщин с использованием мифепристона и мизопростола. Проведен анализ состояния 2 121 женщины. С этой целью авторы рекомендуют изучать эффективность мизопростола. При этом азиатские женщины в 2 с лишним раза чаще, чем хирургический, предпочитают этот метод прерывания беременности, так как рассматривают его как более естественный. Более образованные женщины склоняются к терапевтическому аборту с целью избежать хирургического вмешательства. Афро-американские женщины так же, как и более образованные женщины, чувствуют себя более комфортно, принимая один или оба препарата в домашних условиях, чем в клинике. Все женщины были удовлетворены этим методом и его приемлемостью. Таким образом, применение мифепристона с мизопростолом для прерывания беременности получило широкое распространение, и выбор этого метода как более предпочтительного происходит по разным соображениям.

Психологические эффекты

Опубликовано много материалов о психологических аспектах аборта и природе психологических последствий. Однако в настоящее время имеется большое число данных в поддержку взгляда о том, что искусственный аборт не представляет угрозы психологическому здоровью женщины (Dagg, 1991). Большинство женщин после аборта испытывают чувство облегчения (Stotland, 1992), хотя часто оно смешивается с чувством сожаления о том, что возникла нежелательная беременность, и ощущением вины за то, что аборт оказался необходимым (Lazarus, 1985). После аборта обычно возникает со-

стояние тревоги (Adler et al, 1990). Альтернатива абарту — рождение ребенка, событие, которое сопровождается у значительного меньшинства женщин развитием депрессии, иногда настолько тяжелой, что требуется лечение в психиатрическом стационаре. Ничто не подтверждает развития депрессии такого уровня после аборта, и женщины, у которых в течение года после выполнения аборта развивается психическое заболевание, обычно имеют в анамнезе предшествующие эпизоды депрессии (David et al., 1981).

Небольшая часть женщин испытывает после аборта значительные страдания, но это скорее связано не с реакцией на сам аборт, а с психологическим состоянием до аборта и обстоятельствами, которые привели к нежелательной беременности (Dagg, 1991). Это состояние наступает с большей вероятностью, если женщина испытывает трудности, принимая решение о необходимости аборта, если аборт выполняется во II триместре беременности и если женщина не имеет поддержки со стороны своего партнера или членов своей семьи (Adler et al., 1990). Однако на такие ситуации влияет очень большое количество факторов, и разделить их влияние трудно; например, в двух исследованиях поддержка со стороны партнера была связана с неблагоприятным эмоциональным исходом аборта (Robbins, 1984; Major et al., 1985). Аборт, выполняемый при наличии нежелательной беременности, в связи с пороками развития плода, особенно часто вызывает развитие негативных эмоций.

Общепринято, что проведение консультаций до и после аборта может уменьшить страдания пациентки (Bracken, 1977; Handy, 1982). Женщина ценит такую помощь, особенно когда она испытывает двойственное чувство в отношении принятия решения об аборте или подвержена беспокойству, депрессии, ощущению вины. Однако вряд ли такие консультации способны надолго повлиять на пациентку (Bracken, 1988; Landy, 1986). Таким образом, искусственный аборт не представляет угрозы для психологического здоровья женщины.

Нежелательная беременность является серьезной эмоциональной проблемой для женщин. Те из них, кто решит, что им необходим аборт, примут любой безопасный и эффективный метод его выполнения. По мнению ВОЗ (1999), среди факторов, влияющих на приемлемость аборта, присутствуют личностные. Страдание, вызванное нежелательной беременностью, является общей проблемой для женщин любой этнической или религиозной группы, независимо

от уровня их образования или принадлежности к определенному социальному слою.

Эффективность и безопасность методов аборта должны рассматриваться в первую очередь. Отсутствие небольших побочных эффектов и боли менее важны, поскольку многие женщины готовы переносить дискомфорт при условии, что это дает возможность избежать общего наркоза или инвазивных процедур, включая использование инструментов.

Особенно важны конфиденциальность и отсутствие огласки в отношении выполнения аборта и возможность уединиться в помещениях, в которых аборт выполняется. Не менее важны стоимость и доступность аборта. Для большинства женщин предстоящий аборт является редким в жизни событием, сопровождающимся комплексом эмоций, что может повлиять на способность женщины воспринимать новую информацию, на основании которой ей необходимо будет сделать выбор. Кроме того, при наличии выбора между терапевтическим абортом и вакуумной аспирацией женщина испытывает на себе только один из этих методов. Трудность при оценке аборта заключается также и в том, что пациентки иногда не располагают точной информацией и лучше осведомлены об общепринятых методах, чем об относительно новых. К тому же медицинские работники, выполняющие аборт, могут быть настроены (сознательно или бессознательно) за или против определенного метода и передать этот настрой женщинам, обратившимся к ним за помощью, демонстрируя свое отношение, предлагая соответствующую информацию и отвечая на вопросы в определенном ключе.

Ngai и соавт. (2000) изучили эффективность и приемлемость введения лишь одного мизопростола вагинально для прерывания беременности сроком до 9 недель. Установлено, что когда используется один мизопростол, то полный аборт наблюдается у 60% женщин. Дополнение воды к мизопростолу повышает эффективность аборта до 92%. Авторами проведено первое рандомизированное исследование по применению мизопростола в сочетании с водой в сравнении с использованием одного мизопростола при сроке меньше или равном 9 неделям беременности. Мизопростол вагинально в дозе 800 мкг назначали на 1, 3 и 5-й дни. Если в последующем не требовалась вакуум-аспирация остатков продуктов зачатия, аборт расценивался как полный. Авторы при добавлении воды к мизопростолу не добились повышения эффективности при прерывании беременности

в I триместре беременности, и, кроме того, применение одного мизопростолом не рекомендуется исследователями для медицинского аборта при сроке беременности до 9 недель, так как имеет место высокая частота неудач и низкая приемлемость в плане осуществления терапевтического аборта. В работе Jain и соавт. (1999) также описана попытка растворять таблетки в физиологическом растворе и вводить их вагинально, при этом проведено сравнение с мифепристоном и пероральным применением мизопростолом. Авторы у 100 женщин при аменорее меньше или равной 56 дням вводили интравагинально 800 мкг мизопростолом в виде таблеток, растворенных в физиологическом растворе. Повторная доза мизопростолом вводилась через 24 ч, если не наступал полный аборт (по данным ультразвукового исследования). Кроме того, авторы сравнили дозы 100 мг и 600 мг мифепристона с последующим назначением 400 мкг мизопростолом перорально. В результате аборт наступил у 88 из 100 женщин в первой группе и у 94 из 100 женщин во второй группе. Таким образом, полный аборт с введением вагинально мизопростолом, растворенного в физиологическом растворе, был схож по эффективности с введением мифепристона с последующим назначением перорально мизопростолом. В то же время следует отметить, что простагландин мизопростол дает большее количество побочных эффектов.

Elul и соавт. (2000) при прерывании беременности мифепристоном и мизопростолом провели и более детальный опрос пациенток с целью оценки метода терапевтического аборта у 22 женщин. В клинике пациентки получали 200 мг мифепристона и дома сами вводили вагинально 800 мкг мизопростолом через 24, 48 или 72 ч спустя. Через неделю они повторно приходили к врачу в клинику. Все женщины отметили, что введение мизопростолом в домашних условиях вполне приемлемо, и почти все указали, что не желали бы приходить в клинику для введения мизопростолом. Женщины описывают мизопростол как «натуральное» вещество, способ является неинвазивным, и побочные эффекты были лучше переносимы в комфортных домашних условиях. Таким образом, эта работа еще раз подтверждает, что точку зрения женщин можно определить только путем соответствующих опросов до и после аборта. В этом случае правильное построение исследования может уменьшить некоторые методологические проблемы, но полученные результаты нужно интерпретировать с осторожностью.

Сравнительные исследования эффективности различных режимов введения мифепристона и мизопростала провели Schaff, Fielding (2000). Было продемонстрировано, что применение 200 мг мифепристона с 800 мкг мизопростала вагинально обеспечивает большую эффективность и меньше побочных эффектов, чем введение 600 мг мифепристона и 400 мкг мизопростала перорально. Полный аборт отмечен у 92–97% по сравнению с 97% при выполнении аборта до 49 дней аменореи ($p < 0,05$) и 83% против 96% при выполнении аборта от 50 до 56 дней аменореи ($p > 0,05$). Тошнота и рвота более часто выявлены в первой группе, и приемлемость аборта составила 88 против 94% ($p < 0,05$). Авторы полагают, что доза мифепристона может быть уменьшена с 600 мг до 200 мг при условии введения в последующем вагинально мизопростала без потери эффективности. Вагинальное введение мизопростала позволяет обеспечить сохранение эффекта при сроках беременности до 56 дней и связано с меньшей частотой проявления тошноты и рвоты. Авторы также подчеркивают, что домашнее применение мизопростала безопасно и вполне приемлемо для женщин и снижает количество требуемых визитов к врачу с 3 до 2 в большинстве случаев.

В другой работе Schaff и соавт. (2000) изучались низкие дозы мифепристона с последующим применением вагинально мизопростала через 48 ч при прерывании беременности сроком до 63 дней аменореи. В частности, авторы сравнили эффективность, побочные эффекты и приемлемость $1/3$ стандартной дозы мифепристона, т. е. 200 мг с последующим назначением 800 мкг мизопростала вагинально для прерывания беременности при сроках меньше или равных 56 дням аменореи, а также у женщин при сроке беременности 57–63 дня аменореи. Женщины перорально получали 200 мг мифепристона и затем 800 мкг мизопростала вагинально, и через 1–4 дня проводилось ультразвуковое исследование содержимого матки. Вторая доза мизопростала назначалась, если было показано хирургическое вмешательство при продолжающейся беременности, чрезмерном кровотечении или наличии остатков продуктов зачатия спустя 5 недель. Обследовано было 1 137 пациенток, из них 829 женщин были со сроком беременности до 56 дней и 308 — со сроком 57–63 дня аменореи. 34 женщинам было осуществлено хирургическое вмешательство и 16 женщин были исключены из-под наблюдения.

Установлено, что полный аборт наступил у 97% пациенток с аменореей меньше 56 дней и у 96% при сроке беременности 57–

63 дня. У 88% (56 дней аменореи) и 92% (57–63 дня аменореи) женщин кровянистые выделения отмечались на протяжении 4 ч после введения мизопростола. При сравнении этих групп было меньше диареи (33 против 44%, $p < 0,001$) и рвоты (20 против 29%, $p = 0,002$). Умеренные побочные эффекты отмечались в среднем у 82% женщин. У 1 пациентки была кровопотеря, потребовавшая применения гемотрансфузии (56 дней аменореи). Кровопотеря и болевые ощущения были достоверно меньше у женщин в группе с 57–63 днями аменореи, но 91% пациенток в обеих группах сообщили, что терапевтический аборт был приемлем. Таким образом, низкие дозы мифепристона (200 мг) и вагинальное введение мизопростола в домашних условиях самой женщиной в дозе 800 мкг через 48 ч после введения мифепристона были высоко эффективными и приемлемыми для женщин при сроках аменореи меньше или равной 63 дням. В третьем исследовании Schaff и соавт. (2000) было проведено рандомизированное исследование по изучению эффективности вагинально введенного мизопростола на 1, 2 или 3-й день после предварительно введенного мифепристона с целью раннего прерывания беременности. Как известно, общепринятое время введения мизопростола после мифепристона для прерывания беременности составляет 2 дня, но более приемлемый интервал введения мизопростола не изучен. Авторы обследовали 2 295 женщин со сроком беременности 56 дней или меньше. 40 (1,7%) женщин исключены из дальнейшего наблюдения. Пациентки получали 200 мг мифепристона, и половине из них вводили перорально 800 мкг мизопростола в домашних условиях ($n = 745$), 2-й группе ($n = 778$) и 3-й группе ($n = 772$) — на 1, 2 или 3-й день соответственно. Женщинам было рекомендовано явиться в клинику на 8-й день после приема мифепристона для обследования с помощью УЗИ. Вторая доза мизопростола вводилась, если аборт был неполный. Женщинам с прогрессирующей беременностью, чрезмерным кровотечением или остатками продукта зачатия спустя 5 недель осуществлялась вакуумная аспирация.

В результате обследования 2 255 женщин, полный аборт составил 98% после применения мизопростола на 1-й день; 98% при применении мизопростола на 2-й день; 96% после применения мизопростола на 3-й день. У 55 женщин аборт наступил до применения мизопростола, 9 женщинам потребовалась вакуумная аспирация, и 103 женщины не принимали мизопростол. Гемотрансфузия не применялась. Боли и тошнота были наиболее частыми побочными эффек-

тами. Таким образом, применение 800 мкг мизопростола вагинально может с одинаковым успехом использоваться от 1 до 3 дней после применения мифепристона в дозе 200 мг для раннего прерывания беременности, и поэтому нет необходимости вводить его строго спустя 48 ч после назначения мифепристона.

Нельзя обойти вниманием приемлемость вакуумной аспирации и применения мифепристона в сочетании с мизопростолом при прерывании аборта. В проспективном сравнительном исследовании, проведенном Jensen и соавт. (200) в США, было обследовано 152 женщины с применением сочетания мифепристона и мизопростола и 174 женщины — с помощью вакуумной аспирации в возрасте 18 лет и старше и со сроком аменореи до 63 дней. Опрос женщин позволил отметить существенно большее удовлетворение при применении терапевтического аборта по сравнению с вакуумной аспирацией ($p < 0,01$), но, с другой стороны, они не рекомендовали этот метод друзьям (97 против 93,3%). В будущем, при необходимости производства аборта, 47% женщин, подвергшихся хирургическому аборту, ответили, что они выбрали бы терапевтический аборт, в то время как только 8,6% женщин, подвергшихся терапевтическому аборту, выбрали бы хирургический метод прерывания беременности. Неудачи аборта снижают удовлетворение в группе женщин с терапевтическим абортом и повышают шансы на выбор хирургического метода прерывания беременности ($p < 0,001$).

Страх перед хирургическим вмешательством и общим наркозом является одним из важных факторов, определяющих выбор терапевтического аборта.

Поэтому женщины, у которых применялся мифепристон в сочетании с мизопростолом для прерывания беременности, были более удовлетворены этим методом и больше склонны выбрать этот метод снова, чем женщины, подвергшиеся хирургическому аборту.

В рекомендациях ВОЗ (1999) женщинам следует предоставить выбор между терапевтическим и хирургическим методами выполнения аборта. Должны быть проведены исследования для выявления факторов, влияющих на приемлемость различных методов выполнения аборта. Необходимы соответствующие исследования для улучшения современных схем терапевтического индуцирования аборта с целью увеличения их применимости и приемлемости. Необходимо выяснить, насколько применимы в развивающихся странах результаты исследований, проведенных в развитых странах и по-

священных приемлемости терапевтических методов прерывания ранней беременности. Необходимо лучше изучить вопрос о месте выполнения терапевтического аборта в ранние сроки беременности, особенно в отношении безопасности и средств выполнения такого аборта в домашних условиях. Необходимы исследования для сравнения приемлемости терапевтических методов и метода расширения шейки матки и эвакуации содержимого матки для прерывания беременности во II триместре.

Другим фактором, заметно стимулировавшим исследования в этой области, является изучение вопроса прерывания беременности ранних сроков с уменьшенной пероральной дозой мифепристона и вагинально введенного мизопростола. Этой задаче посвящена работа Anjum и соавт. (2000), которые осуществили прерывание беременности у 369 женщин при сроке беременности до 63 дней. Пациенткам назначался мифепристон перорально в дозе 200 мг за 36–48 ч до применения мизопростола, вводимого вагинально. При этом две дозы мизопростола по 400 мкг назначались раздельно с интервалом в 2 ч. Далее пациентки в течение 6 ч находились в домашних условиях после введения первой дозы мизопростола, если не наступал аборт. Повторно в больницу женщина должна была нанести визит в течение 4 дней, если не было кровотечения.

В результате назначения данной схемы полный аборт наступил у 343 из 369 (93,46%) в течение 6 ч наблюдения и не требовал никаких вмешательств. У 8 пациенток аборт наступил в течение 4 дней. Таким образом, полный аборт отмечен у 95,64% женщин. Хирургическое вмешательство потребовалось у 1,09% женщин. Не отмечено серьезных осложнений при применении терапевтического аборта. Эта комбинация препаратов является эффективной и безопасной, обладает низкой себестоимостью при применении в клинической практике.

Свой вклад в эту проблему вносит исследование Child и соавт. (2001), посвященное сравнительной оценке хирургических методов прерывания беременности по сравнению с терапевтическими методами. Авторы обследовали 932 женщины со сроком аменореи до 63 дней.

Терапевтический аборт осуществляли с мифепристоном в дозе 200 мг перорально и мизопростолом в дозе 800 мкг вагинально. Вакуумная аспирация проводилась под общей анестезией. Полный аборт при терапевтическом и хирургическом методах составил соответственно 90,2 и 94,5% ($p = 0,025$). Частота полного терапевтичес-

кого аборта снижалась по мере увеличения количества беременностей и родов, такой зависимости не выявлено при выполнении хирургического аборта. Так, среди пациенток с паритетом 3 и более полный аборт произошел у 83,3 против 97,7% при хирургическом методе ($p = 0,28$). Прогрессирование беременности было отмечено у 0,9% женщин с терапевтическим абортом против 0,05% при хирургическом вмешательстве. Таким образом, полный аборт при применении мифепристона и мизопростала отмечен у 90,2% женщин по сравнению с 94,5% при хирургическом методе прерывания беременности. По мнению авторов, терапевтический аборт связан с низкой частотой полного аборта по сравнению с хирургическим методом, особенно у женщин с высоким паритетом. Однако ранний терапевтический аборт свыше чем у 90% женщин позволяет избежать риска хирургического вмешательства на матке и риска общей анестезии.

В исследовании режимов для раннего прерывания беременности, представленном von Hertzen (2002) по материалам ВОЗ (Женева, 2000), указывается, что до настоящего времени режим терапевтического аборта с назначением мифепристона и затем применением подходящего аналога простагландина спустя 2 дня применяется только в некоторых странах. В тех странах, где мифепристон неприемлем, тестировались повторные дозы мизопростала или в комбинации с метотрексатом. Однако эти режимы введения не могут полностью соответствовать эффективности, безопасности и преимуществам при использовании сочетания мифепристон – простагландин, которое оказывается более эффективным и более переносимым терапевтическим методом, чем это было 10 лет назад. В нескольких рандомизированных исследованиях продемонстрировано, что мифепристон может применяться в более низкой дозе – 200 мг, что соответствует $1/3$ стандартной дозы без ухудшения эффективности его действия.

Мизопростол в настоящее время применяется значительно чаще, чем другие аналоги простагландинов, и это делает терапевтический аборт простым и более низким по себестоимости. Несмотря на то что женщины предпочитают пероральный способ применения простагландинов, недавно было показано, что достижение достаточного эффекта отмечается, когда мизопростол вводится вагинально при сроке 49 дней аменореи. Это считается наиболее приемлемым режимом введения мизопростала.

Глава 11

Мифепристон и мизопростол для подготовки шейки матки в I триместре беременности

Имеются единичные рандомизированные контролируемые исследования о применении мифепристона и вагинально вводимого мизопростола для подготовки шейки матки. Ashok и соавт. (2000) сравнили эффект перорально назначаемого мифепристона за 24 ч или 48 ч до прерывания беременности в I триместре с помощью вакуумной аспирации. С этой целью у 90 женщин назначали перорально мифепристон в дозе 200 мг за 24 ч или 48 ч до операции или 800 мкг мизопростола вагинально за 2–4 ч до операции. Оценивали раскрытие цервикального канала до 9 мм и величину интраоперационной кровопотери, а также определяли силу, необходимую для дилатации цервикального канала до 9 мм. Наибольшее расширение шейки матки было в группе с мифепристоном, который назначался за 48 ч до операции ($p = 0,02$), и одновременно отмечена меньшая механическая сила, необходимая для расширения шейки матки ($p = 0,06$). Не выявлено различий между группами пациенток в величинах интраоперационной кровопотери, времени операции и приемлемости данных методов прерывания беременности для женщин. Побочные эффекты в виде приливов, головной боли были выше в группе с мифепристоном, назначаемым за 24 ч или 48 ч до операции вакуумной аспирации по сравнению с группой женщин, получающих мизопростол.

Таким образом, мифепристон эффективно размягчает и расширяет шейку матки при его пероральном введении за 48 ч до операции вакуумной аспирации в I триместре беременности. Так как его цена и частота применения сравнимы с мизопростолом, обычно он может использоваться селективно.

Мифепристон и мизопростол у женщин с рубцом на матке

Большое значение для практики имеют работы, в которых производилось прерывание беременности мифепристоном в сочетании с мизопростолом у женщин с рубцом на матке. Хи и соавт. (2001) проанализировали безопасность и возможность прерывания беременности до 49 дней аменореи у женщин после операции кесарева сечения с помощью мифепристона и мизопростола. Из 192 женщин у 35 был рубец на матке и 157 женщин, входивших в контрольную группу, не имели рубца на матке. Всем женщинам назначалось 25 мг мифепристона в течение 3 дней и 600 мкг мизопростола на 4-й день. При анализе 35 случаев, когда пациентка обладала рубцом на матке, у 33 женщин был осуществлен полный аборт, что составляет 94,29% женщин (с колебаниями от 81 до 99%), а в контрольной группе эффективность составила 89,8% (с колебаниями от 75 до 91%). Не выявлено серьезных осложнений при применении терапевтического аборта с рубцом на матке. Таким образом, с целью прерывания беременности ранних сроков у женщин с рубцом на матке, введение мифепристона и мизопростола безопасно и эффективно, и необходимы дальнейшие масштабные исследования для определения пригодности терапевтического аборта как рутинного способа у женщин с рубцом на матке.

Кровотечение

Некоторая кровопотеря во время аборта неизбежна, и она возрастает с увеличением срока беременности. Для врача существуют два аспекта, относящиеся к кровотечению: чрезмерная скорость кровопотери и потеря необычно большого объема крови. Подготовка шейки матки с помощью простагландина уменьшает кровопотерю во время аборта, выполняемого с помощью вакуумной аспирации. Имеет значение вид обезболивания. Местное обезболивание связано с меньшей кровопотерей, чем общее обезболивание (Andolsek et al., 1977; Moller et al., 1978). При общем обезболивании кровопотеря увеличивается, если применяются средства, расслабляющие матку, такие как энфлуран или галотан. Парацервикальное введение вазопрессина уменьшает кровопотерю во время расширения и эвакуации во II триместре беременности и, вероятно,

также в более ранние сроки беременности (Schulz et al., 1985). При продолжающемся кровотечении можно произвести ревизию полости матки с помощью гистероскопа, а также применить марлевый тампон, смоченный вазопрессином (Townsend et al., 1991). Применение анальгетических средств при применении терапевтического аборта при беременности сроком менее или равной 63 дням проанализировано Westhoff и соавт. (2000) у большого количества женщин, которые получали 600 мг мифепристона, и затем спустя 48 ч перорально назначалось 400 мкг мизопростола однократно. Анализ проведен в 17 центрах США у 2 121 женщин. Установлено, что в общем 27% женщин назначались наркотические анальгетики в день приема мизопростола, и частота их применения повышалась с возрастом.

При изучении характера кровопотери после раннего аборта с применением 200 мг мифепристона перорально и 800 мкг перорально мизопростола или вакуумной аспирации в условиях применения местной анестезии установлено, что среди 212 обследованных женщин у 80% средняя продолжительность кровопотери с терапевтическим абортом составила 14 дней, а при вакуумной аспирации в среднем 9 дней, но «кровемазание» наблюдалось в среднем около 10 дней одинаково часто в обеих группах. Длительность кровотечения возростала со сроком беременности, но не за счет вакуумной аспирации. Пролонгированная кровопотеря наблюдалась редко и была больше связана с терапевтическим методом прерывания беременности, нежели с хирургическим методом. Применение пероральных контрацептивов одинаково часто использовалось и не использовалось в обеих группах. Таким образом, по данным Davis и соавт. (2000), кровопотеря продолжается дольше при терапевтическом аборте, чем после вакуумной аспирации. Использование пероральных контрацептивов не повышает величину кровопотери как после терапевтического, так и хирургического метода прерывания беременности.

В обзорной работе Creinin, Румар (2000) рассматривают терапевтический аборт как альтернативу мифепристону. Социальные и политические ограничения имеют ряд запретов для применения мифепристона во многих странах. Как результат, исследователи, клиницисты и женщины во всем мире настаивают на развитии альтернативных режимов терапевтического аборта.

Метотрексат (перорально и внутримышечно) комбинируют с мизопростолом, начиная с исследований в 1993 году. Было уста-

новлено, что частота полного аборта была схожей с применением мифепристона при сроке аменореи до 49 дней. Авторы указывают, что тысячи женщин осуществили терапевтический аборт в своем собственном доме, используя эти вещества. Общая продолжительность аборта при использовании метотрексата и мизопростала составляет более длительное время, при этом от 20 до 30% женщин ожидают до 5 недель для проявления симптомов полного аборта.

В последнее время предлагался один лишь мизопростол с целью окончания беременности. Эффективность этого режима введения мизопростала допускала широкие колебания, и была предложена комбинация мифепристона или метотрексата с мизопростолом, однако в ряде исследований не были подтверждены эти результаты. Небольшое количество исследований посвящено также применению тамоксифена в комбинации с мизопростолом, что дало противоречивые результаты.

Мифепристон в сочетании с метенепростом для прерывания беременности

Метенепрост. Метенепрост эффективен при введении в дозе 4,5 мг в виде вагинального геля с 4-часовыми интервалами. Аборт при этом развивается у более 90% женщин к 24 ч после начала введения, а побочные эффекты выражены относительно слабо (Green et al., 1988).

Метенепрост (9-деоксо-16,16-диметил-9-метилен ПГЕ₂) является аналогом ПГЕ₂, который еще не поступил в продажу, однако клинические испытания его дали многообещающие результаты (Bygdeman et al., 1983; Rosen et al., 1984). Он применяется исключительно вагинально, хотя в экспериментах испытывали его пероральное введение в сочетании с антипрогестероном мифепристоном. При равных дозах он в три раза слабее гемепроста (аналога ПГЕ₁), но во всех других отношениях близок к последнему.

В настоящее время имеется лишь несколько сообщений, посвященных прерыванию беременности ранних сроков мифепристоном с последующим введением вагинального геля с метенепростом, по сравнению с пероральным применением мизопростала. Таккаг и соавт. (1999) сравнили низкую дозу мифепристона в дозе 200 мг в сочетании с вагинальным введением метенепроста с целью пре-

рывания беременности ранних сроков. Была обследована 101 женщина с 56 днями аменореи. Применяли однократную дозу мифепристона 200 мг и спустя 48 ч назначали 5 мг метенепроста в виде вагинального геля (аналог ПГЕ₂) или 600 мкг мизопростола перорально (вторая группа) (аналог ПГЕ₁) соответственно у 50 и 51 женщины. Успех мифепристона в сочетании мифепристона и метенепроста — 82% ($p < 0,05$). Среднее время кровотечения в случаях с полным абортom составило $8,95 \pm 5,67$ дня в первой группе и $9,77 \pm 6,51$ дня во второй группе. Не выявлено серьезных побочных эффектов. В I случае в первой группе женщин (2%) потребовалось применение гемотрансфузии в связи с патологической кровопотерей. Эти данные показывают, что пероральное применение мизопростола после низкой дозы мифепристона (200 мг) было более эффективным и пероральное применение обоих веществ является удобным, легким и приемлемым методом прерывания беременности ранних сроков.

В другом мультицентровом рандомизированном сравнительном исследовании применили мифепристон в низкой дозе (200 мг) с последующим введением 5 мг 9-метилена-ПГЕ₂-геля (метенепроста) или 600 мкг перорально мизопростола (аналог ПГЕ₁) для прерывания беременности ранних сроков (28 дней аменореи). Исследование было проведено в Индии у 893 женщин с использованием двух режимов введения веществ. Успех составил 84,6% среди 453 женщин и существенно не отличался у 440 (87,7%) женщин, получающих мифепристон и мизопростол. У большинства женщин (90%) кровотечение начиналось на протяжении первых 72 ч, при этом около 26% женщин отметили начало кровотечения до введения любого простагландина. Средняя продолжительность кровотечения составила около 7 дней. Не отмечено угрожающих жизни побочных эффектов среди женщин обеих групп. Жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдались более часто при применении мизопростола по сравнению с применением метенепроста. В частности, тошнота отмечалась соответственно у 25,7 и 19,2%, рвота у 6,8 и 4,6% и диарея у 4,8 и 0,9% женщин. Отмечена также гипертермия с температурой выше 38°C и выраженные абдоминальные боли у 4,2 и 5,0%. Внутривенная инфузия глюкозы и растворов требовалась 6 женщинам при применении простагландинов (мизопростола и метенепроста). Гемотрансфузия требовалась двум женщинам, у одной из них было профузное кровотечение.

Глава 12

Метотрексат и мизопроустол в прерывании беременности

Как известно, метотрексат является противоопухолевым средством и антиметаболитом. Показаниями для его применения служат опухоли трофобласта, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, нейрорлейкоз, лимфомы, остеогенная саркома, рак молочной железы, злокачественные новообразования головы и шеи, рак легкого, грибовидный микоз, псориаз, ревматоидный артрит.

Взрослые (в разных схемах применяют различные дозы):

Опухоли трофобласта	внутрь, в/м: 15–30 мг/сут. в течение 5 сут.; повторяют 3–5 раз с интервалом 7 сут.
Ревматоидный артрит	внутрь: 7,5 мг 1 раз в неделю в 1 прием или 3 приема с интервалом 12 ч, максимальная доза 20 мг/нед.
Метотрексат	инъекционный раствор 25 мг, 50 мг и 100 мг во флаконах 1 мл. «Терабель Фарма».
Метотрексат	инъекционный раствор 25 мг/мл во флаконах 20 мл и 40 мл. «МИР Фармасьютикал».
Метотрексат	инъекционный раствор во флаконах 5 мг/2 мл, 20 мг/2 мл, 50 мг/5 мл, 1 г/20 мл; порошок для приготовления инъекционного раствора 5 мг, 50 мг и 100 мг во флаконах «ЛЭНС-Фарм».
Метотрексат	порошок для приготовления инъекционного раствора 5 мг, 50 мг и 100 мг в ампулах. «УфаВита».
Метотрексат	таблетки 2,5 мг. «Ремедика-Миннекс».
Метотрексат	таблетки 2,5 мг; инъекционный раствор 25 мг/мл в ампулах 2 мл, 4 мл, 8 мл и 10 мл; порошок для приготовления инъекционного раствора 20 мг, 50 мг и 1 г во флаконах. «Вагет-Ледеерле».
Метотрексат-Тева	порошок для приготовления инъекционного раствора 50 мг во флаконах; инъекционный раствор 5 мг в ампулах 1 мл и 2 мл; инъекционный раствор 25 мг/мл во флаконах 2 мл, 4 мл, 8 мл, 20 мл, 40 мл и 200 мл;

	инъекционный раствор 100 мг/мл во флаконах 10 мл и 50 мл. «Тева».
Метотрексат-Эбеве	таблетки 2,5 мг, 5 мг и 10 мг; инъекционный раствор 10 мг/мл во флаконах 1 мл и 5 мл; концентрат для приготовления инфузионного раствора 100 мг/мл во флаконах 5 мл, 10 мл и 50 мл. «Эбеве Арцнай-миттел».
Триксилем	таблетки 2,5 мг; инъекционный раствор 5 мг, 50 мг, 500 мг и 1 г во флаконах. «Си Эс Си» (Ланса Л. и соавт., 2000).

За последние годы возобновился интерес к применению метотрексата с целью прерывания беременности. Borgatta и соавт. (2000) изучили безопасность, эффективность и приемлемость терапевтического аборта с метотрексатом и мизопростолом у 1 973 женщин со сроком беременности между 26 и 49 днями беременности. Установлено, что полный аборт наступил у 81% женщин, прогрессирующая беременность отмечена у 6 и у 13% женщин производилась в дальнейшем вакуумная аспирация. Частота вакуумной аспирации снижалась по мере накопления опыта с 17% при производстве первых 20 операций вакуумной аспирации до 10%, если производилось свыше 50 вмешательств. Частота применения метотрексата или мифепристона с последующим назначением мизопростола составляет 9% случаев.

В другой работе Borgatta и соавт. (2001) изучена эффективность прерывания беременности ранних сроков с применением метотрексата и последующим назначением мизопростола у 1 973 женщин. Эффективность прерывания аборта определялась с помощью ультразвукового обследования содержимого матки. Женщины получали метотрексат внутримышечно из расчета 50 мг/м² поверхности тела в 1-й день, и затем назначался мизопростол в дозе 800 мкг вагинально на 5, 6 или 7-й день. Беременные были предупреждены о возможности вакуумной аспирации, если беременность сохранялась в течение 2 недель после введения метотрексата. В результате проведенных исследований было установлено, что полный аборт наступил у 1 659 (84,1%) женщин, и у 257 женщин применялась вакуумная аспирация (13%). Наиболее частым показанием для вакуумной аспирации было использование женщиной права выбора прерывания беременности (8,9%). Через 2 недели после введения метотрексата 1,4% женщин подверглись вакуумной аспирации из-за наличия прогрессирующей беременности; через 4 недели — вакуумная аспирация выполнена у 1,6% женщин из-за остатков продуктов зачатия в

матке и в 1% в результате рекомендаций врача произвести вакуумную аспирацию, чаще всего из-за наличия кровотечения. Частота операции вакуумной аспирации снижалась по мере накопления опыта ($p < 0,006$) и была существенно ниже при ранних сроках беременности ($p < 0,004$) и у многорожавших ($p < 0,004$).

Таким образом, по мнению авторов, выполнение терапевтического аборта с помощью метотрексата и мизопростола является безопасной и эффективной процедурой и может быть предложено для общей практики. С особой наглядностью эффективность метотрексата и мизопростола обнаруживается при прерывании неразвивающейся беременности ранних сроков. В работе Autry и соавт. (1999) сравнили эффективность внутримышечного введения метотрексата с мизопростолом, введенным вагинально, по сравнению с введением только одного мизопростола, также введенного вагинально, у 21 женщины сроком беременности до 49 дней. Вначале вводился метотрексат внутримышечно 50 мг/м^2 поверхности тела, и через 2 дня вагинально применялся мизопростол — или только мизопростол также вагинально. Существенно отметить, что полный аборт отмечен у всех 12 женщин (100%) при комбинации метотрексата и мизопростола и у 8 из 9 (89%) женщин при введении одного мизопростола. Таким образом, сочетанное введение метотрексата и мизопростола или только мизопростола является эффективным и в выполнении полного аборта, а также является альтернативой хирургическим методам прерывания беременности.

В обстоятельном исследовании Creinin, Румар (2000), активных сторонников применения метотрексата с целью прерывания беременности, говорится, что существует ряд социальных и политических ограничений или запретов для применения мифепристона во многих странах, и поэтому необходимы альтернативные методы терапевтического аборта. Начиная с 1993 г. метотрексат, назначаемый перорально и внутримышечно, комбинируют с мизопростолом. При этом полный аборт наступает приблизительно в таком же проценте наблюдений, как и при применении мифепристона при аменорее до 49 дней. В настоящее время насчитываются тысячи пациенток, которые выполняли терапевтический аборт сочетанным применением метотрексата и мизопростола в домашних условиях. Необходимо отметить, что течение аборта в условиях применения метотрексата и мизопростола имеет более широкие временные рамки, при этом 20–30% женщин ожидают проявления симптомов аборта до 5 недель.

Совсем недавно был предложен только один метотрексат для прерывания беременности. Однако эффективность его широко варьирует, и поэтому чаще всего используется комбинация метотрексата и мизопростола. Небольшое количество исследований посвящено применению тамоксифена в сочетании с мизопростолом с различным эффектом. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для разработки оптимального режима введения этих веществ для выполнения терапевтического аборта.

В другом исследовании Creinin (2000) проведено рандомизированное исследование, а также сравнение эффективности, приемлемости и себестоимости терапевтического аборта по сравнению с хирургическим абортом. Срок аменореи составил 49 дней. Автор сравнил две группы женщин: получающих сочетание метотрексата и мизопростола (1-я группа) и делающих хирургический аборт с помощью вакуумной аспирации под местной анестезией (2-я группа). В 1-й группе пациентки получали метотрексат в дозе 50 мг перорально с последующим на 5–6-й дни введением вагинально 800 мкг мизопростола. Доза мизопростола повторно назначалась, если не появились симптомы прерывания беременности. Все женщины вновь посещали врача для оценки состояния здоровья через 7–14 дней после введения метотрексата и мизопростола или через 14 дней после вакуумной аспирации. Автор обследовал 50 пациенток в течение 24 месяцев. Полный аборт наступил на 15-й день у 83 и 96% соответственно.

В работе Ozeren и соавт. (1999) изучен эффект метотрексата и мизопростола в отдельности или в комбинации с целью прерывания беременности ранних сроков у 108 пациенток до 9 недель беременности. Все женщины были подразделены на 3 группы. В 1-й группе метотрексат назначался в дозе 50 мг/м² внутримышечно под контролем определения человеческого хорионического гонадотропина (ЧХГ), который чрезвычайно важен для продолжения продукции прогестерона после зачатия. Он секретируется трофобластом в кровь, как только бластоцист прикрепится к отпадающей оболочке, и, связываясь с рецепторами лютеинизирующего гормона в желтом теле, поддерживает секрецию прогестерона. ЧХГ является в крови матери приблизительно на 8–9-й дни после зачатия (Lenton, Woodward, 1988), и на его наличии в крови или моче основаны тесты для диагностики беременности. В дальнейшем метотрексат назначался еженедельно до 21 дня. Во 2-й группе на-

значалось вагинально 800 мкг мизопростола, и, если на 4-й день по данным ультразвукового исследования определялся «плодный мешок», повторно вводили мизопростол и УЗИ применяли на 7-й день. В 3-й группе 50 мг/м² метотрексата назначали внутримышечно, затем через 3 дня назначали вагинально 800 мкг мизопростола с повторным обследованием на 7-й день. Полный аборт отмечен у 25 (69%) из 36 женщин в 1-й группе; у 21 (58%) из 36 женщин во 2-й группе; и у 32 (89%) из 36 женщин в 3-й группе. Таким образом, полный аборт в 3-й группе был существенно выше, чем в 1 и 2-й группах ($p < 0,05$). Частота неполного аборта была существенно выше во 2-й группе по сравнению с другими группами ($p < 0,05$).

В 1-й группе ряд неудач был связан с тем, что сроки беременности у ряда женщин превышали 49 дней аменореи, но этого не отмечено во 2 и 3-й группах. Вагинальное кровотечение у женщин, у которых наступал аборт, составило 16 ± 4 дня в 1-й группе после первой дозы метотрексата. Авторами не было выявлено серьезных и пролонгированных побочных эффектов при применении указанных препаратов. Комбинация метотрексата и мизопростола вызывает более эффективно прерывание беременности по сравнению с их применением по отдельности.

Тамоксифен в сочетании с мизопростолом для прерывания беременности ранних сроков

С целью раннего прерывания беременности применяется сочетание тамоксифена и мизопростола. Jain и соавт. (1999) сравнили комбинацию перорального применения тамоксифена с увлажненным мизопростолом, вводимым вагинально; такая комбинация оказывала более высокий эффект по сравнению с плацебо или применением только одного мизопростола вагинально для выполнения терапевтического аборта. Авторы обследовали 150 женщин с аменореей меньше или равной 56 дней. Женщина получала 20 мг тамоксифена или плацебо 2 раза в 1-й день и затем через 48 ч вагинально 800 мкг мизопростола, растворенного в солевом растворе. Эта доза мизопростола была вновь введена спустя 24 ч и спустя 8 дней в случае отсутствия полного аборта проведена вакуумная аспирация. Авторы определяли частоту полного аборта,

уровень гемоглобина, длительность вагинального кровотечения и частоту побочных эффектов.

Как известно, тамоксифен является антиэстрогеном и противоопухолевым средством. У взрослых назначается внутрь по 10–20 мг 2 раза в сутки. Полный аборт отмечен у 709 (93,3%) женщин в группе, принимающей тамоксифен + мизопростол, и у 68 (90,7%) получающих мизопростол. Авторы не выявили зависимости эффекта аборта от срока беременности (между ≤ 49 дней и 50–56 дней). Средняя длительность вагинального кровотечения составила соответственно в этих группах 7,9 дня и 8,2 дня, и у 94,3% в обеих группах оно продолжалось не свыше 14 дней. Не было случаев переливания крови и не выявлено различий в частоте побочных эффектов. Эти данные показывают, что нет необходимости в введении тамоксифена, когда используется растворимый вагинальный мизопростол для прерывания беременности, равной и меньше 56 дней аменореи.

В другой работе Wiebe (2000) сравнили тамоксифен с метотрексатом, которые вводились с мизопростолом для прерывания беременности. В первой фазе исследования 198 женщин имели срок беременности меньше 7 недель и получили 40 мг тамоксифена, и далее, спустя 2–3 дня, сами женщины вводили вагинально 800 мкг мизопростола или 50 мг/м² метотрексата и спустя 5–7 дней вводили вагинально мизопростол в той же дозе.

Во второй фазе исследования 200 женщин получали 20 мг тамоксифена 2 раза в день в течение 4 дней, затем им назначали 800 мкг мизопростола. Установлено, что эффект данного сочетания, в частности с метотрексатом (93%), был выше по сравнению с тамоксифеном (85,7%, $p = 0,045$). В группе женщин, принимающих тамоксифен, у 9 из 98 пациенток имел место неполный аборт, что требовало выполнения вакуумной аспирации, по сравнению с 1 из 100 женщин, употреблявших метотрексат.

Во второй фазе с применением 20 мг тамоксифена успех в прерывании беременности был достигнут у 90,9% женщин, получавших метотрексат, и у 84,7% женщин, получавших тамоксифен ($p = 0,20$). Побочные эффекты были меньше в группе женщин с тамоксифеном, но не в группе с метотрексатом. Когда тамоксифен вводился однократно, его эффективность была меньше, чем при применении по 20 мг 2 раза/день в течение 4 дней, но различия не были статистически достоверны. Таким образом, тамоксифен не превосходит по эффективности метотрексат.

Глава 13

Мизопростол в выполнении аборта во II триместре беременности

Проблемы, связанные с выполнением аборта во II триместре беременности

Индуктирование аборта после 14-й недели беременности связано с резким увеличением частоты осложнений и стоимости последующей медицинской помощи. Такие абортс составляют только 10–15% от числа всех искусственных абортс, но на их долю приходится до $\frac{2}{3}$ всех случаев материнской смерти (Tietze, 1981). Помимо этого, как сама женщина, так и медицинский персонал часто испытывают значительные моральные переживания при необходимости прерывания беременности такого срока из-за размера и степени развития плода. Следовательно, необходимо приложить максимум усилий, чтобы обеспечить все возможности для выполнения безопасного искусственного аборта в I триместре беременности. Женщины, рассматривающие вопрос об абортс во II триместре, должны быть осведомлены о большей заболеваемости, связанной с данным вмешательством при таком сроке, с тем чтобы их решение было принято на основе полной информации

Подготовка шейки матки перед абортс

Следует подчеркнуть, что после заседания научной группы ВОЗ (1999) было доказано, что таблетки мизопростола, принятые перорально или введенные во влагалище, индуцируют созревание

шейки матки и ее расширение в I и II триместрах беременности по меньшей мере столь же эффективно, а иногда и лучше, чем другие аналоги простагландинов, такие как гемепрост, гидрофильные расширители или мифепристон.

Прерывание беременности во II триместре с помощью терапевтического индуцирования требует, чтобы шейка матки была достаточно расширена для беспрепятственной эвакуации плода. Индуцируемые сокращения матки должны преодолеть сопротивление шейки. В этих условиях, как показали исследования, подготовка шейки матки весьма целесообразна. Применение диноприста, мифепристона перед абортom во II триместре, осуществляемым при помощи гемеприста в виде вагинальных суппозиторий, более чем вдвое уменьшает интервал индуцирование — аборт и уменьшает потребность в обезболивании (Atienza et al., 1984; Rodger, Baird, 1990). Введение мифепристона за 24–48 ч до индуцирования аборта аналогами простагландинов, вероятно, станет предпочтительным методом подготовки шейки матки к терапевтическому аборту во II триместре беременности. Все простагландины вызывают размягчение и расширение шейки матки, но они также вызывают ее болезненные сокращения и побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. По данным причинам предпочтительно ограничивать их применение индуцированием сокращений матки, необходимых для расширения уже размягченной шейки матки и изгнания плода.

Подготовка шейки матки должна быть обязательной перед абортom, выполняемым во II триместре беременности при помощи расширения шейки матки и эвакуации содержимого матки. Такова практика в США, и, вероятно, она немало способствует безопасности терапевтических абортов в этой стране. Можно применять аналоги простагландинов, особенно при беременности сроком до 18 недель (Spencer et al., 1991).

Терапевтические методы

Наличие в клиниках аналогов простагландинов почти полностью устранило необходимость вводить терапевтические средства для индуцирования аборта непосредственно в матку. Карбопрост можно вводить при помощи внутримышечной инъекции, сульпростон —

при помощи контролируемого внутривенного вливания, а гемепрост, метиловый эфир карбопроста и метенепрост используются в виде вагинальных суппозиториях. Недавно поступили сведения о том, что таблетки мизопростала для перорального применения при помещении во влагалище также вызывают аборт. Все эти пути введения обычно приемлемы для женщин и требуют наличия самых обычных врачебных и сестринских навыков.

Прерывание беременности в поздних сроках интраамниальным введением грамицидина С

В течение последних лет частота прерывания беременности во II триместре беременности несколько увеличилась. При этом количество осложнений при искусственном аборте на сроках 13–27 недель беременности выше, чем при прерывании в I триместре. Н. Г. Гойда (1991) установлена способность грамицидина С вызывать прерывание беременности во II триместре. Данный способ прерывания беременности был разрешен для клинических испытаний на основании решений Фармакологического комитета МЗ СССР от 16.05.1990 г. Фармакологической комиссией МЗ Украины разрешено применение грамицидина С для прерывания беременности во II триместре по медицинским и социальным показаниям (18.11.1991 г.).

Грамицидин (грамицидин С) является антибиотиком. Оказывает бактериостатическое и бактериоцидное действие на стрептококки, стафилококки, пневмококки, возбудителей анаэробной инфекции и другие микроорганизмы. Применяют данный препарат *только местно* (Машковский М. Д., 2000). Введение растворов в вену не допускается (возможны гемолиз и развитие флебита).

Методика прерывания беременности грамицидином С. Применяется интраамниальное введение грамицидина С по следующей методике: в асептических условиях с помощью пункционной иглы трансабдоминально или через передний влагалищный свод проводится амниоцентез. Эвакуируются околоплодные воды в количестве 20–30 мл, взамен которых вводится 5 мл 2% спиртового раствора грамицидина С, разведенного в 40 мл раствора хлорида натрия. Для вызывания искусственного аборта необходим один флакон (2%–5,0 мл) грамицидина С.

Н. Г. Гойда (1991) установлено экспериментально и подтверждено клинически, что грамицидин С при интраамниальном введении вызывает прерывание беременности на поздних сроках, не оказывает токсического воздействия на паренхиматозные органы и не влияет на иммунную систему и гемостаз. Способ прерывания беременности внутриамниальным введением грамицидина С является методом выбора при угрозе гнойно-септических осложнений в послеабортном периоде и не имеет противопоказаний для применения.

Н. Г. Гойда для изучения способности грамицидина С индуцировать аборт проведен эксперимент на 15 беременных овцах черноголовой породы. В первой группе (5 овцематок со сроком беременности 120–125 дней) прерывание беременности проводилось интраамниальным введением грамицидина С в дозе 1 мг/кг массы овцы на 20 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Во второй группе (5 овцематок со сроком беременности 125–130 дней) вначале была вызвана внутриутробная гибель плодов, а затем интраамниально вводился в той же дозе грамицидин С. Третью группу (5 овцематок со сроком беременности 125–130 дней) составили животные, которым после вызывания внутриутробной гибели плодов вводился изотонический раствор хлорида натрия (0,9% – 20,0 мл).

Через сутки после окота овцематки забивались, и исследовались препараты из различных тканей и органов.

Проведен клинический анализ 311 случаев прерывания беременности интраамниальным введением грамицидина С (1-я группа) и 81 случая прерывания 20% раствором хлорида натрия (2-я группа) в возрасте 16–29 лет. Первобеременные в 1-й группе составили 49,3%, а во 2-й группе – 72,8%.

В структуре показаний к прерыванию беременности ведущее место занимали социальные и состояние физиологической незрелости. Среди экстрагенитальных заболеваний были: психические расстройства, заболевания сердечно-сосудистой системы и почек. Из акушерской патологии показаниями для искусственного аборта в поздние сроки явились тяжелые сочетанные гестозы и неразвивающаяся беременность.

В опытах на изолированных участках рогов матки крыс обнаружено отчетливое повышение тонуса миометрия, увеличение частоты и амплитуды сокращений матки под влиянием грамицидина С в концентрации $2 \cdot 10^{-6}$ г/л.

Изучение способности грамицидина диффундировать через полупроницаемые мембраны дало возможность судить, что он проникает через них, но в процессе диффузии не достигает высокой концентрации. После суточной экспозиции его содержание достигает всего 288 мкг/мл.

Низкая способность грамицидина диффундировать и невозможность создавать большие концентрации за полупроницаемой мембраной не вызывало побочных влияний на организм экспериментальных животных.

Проведенные Н. Г. Гойда клинические исследования с интраамниальным введением 5 мл 2% раствора грамицидина свидетельствуют о высокой эффективности грамицидина как средства прерывания беременности во II триместре. Аборт во всех случаях наступал после однократного введения. Регулярная маточная активность устанавливалась через 7 ч 30 мин $\pm$ 43 мин с момента введения грамицидина. Имело место достоверное уменьшение времени «инстиляция — выкидыш»: 17 ч 42 мин $\pm$ 44 мин против 40 ч 48 мин $\pm$ 33 мин при прерывании беременности раствором хлорида натрия. В течение первых суток аборт произошел у 172 (87,3%) женщин. При прерывании беременности 20% раствором хлорида натрия длительность аборта до 24 ч не превысила 25,9% ($p < 0,05$).

В иммунном отношении поздний аборт, индуцированный внутриаамниальным введением грамицидина С, развивается по принципу отторжения плода с функциональным повышением активности Т-лимфоцитов, активацией хелперного и угнетением супрессорного звена. По мнению Н. Г. Гойда (1991), антибиотик грамицидин С непосредственно не влияет на показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Морфологическое изучение плаценты и плодных оболочек после прерывания беременности во II триместре показало, что в 40% случаев наблюдалось очаговое полнокровие ворсин, картина очагового малокровия ворсин отмечена в 66,6% случаев. В сосудах ветвистого хориона в каждом третьем случае наблюдались стазы, геморрагические инфаркты. В месте отторжения плаценты в 76% случаев отмечалось обильное геморрагическое пропитывание тканей плаценты и оболочек. Имели место гематомы в межворсинковом пространстве и в субдецидуальной зоне. Почти во всех случаях микроскопически подтвержден фибриноидный некроз децидуальной оболочки.

Таким образом, гистологическая картина соответствует остро-му нарушению маточно-плацентарного кровообращения, а грамицидин С действует идентично химическому агенту. Вполне возможно, что его повреждающее действие на ткани плаценты и оболочек дополняет механизм abortивного действия еще несколькими компонентами: снятием «прогестеронового блока» и увеличением синтеза эндогенных простагландинов в децудуальной оболочке.

Кроме того, интраамниальное применение грамицидина С для индукции позднего аборта может служить и профилактическим моментом в возникновении послеабортных гнойно-септических заболеваний. При изучении клинического течения abortов и после-абортного периода Н. Г. Гойда установлено, что количество осложнений во время аборта в 4,8 раза, а в послеабортном периоде в 5,8 раза меньше при прерывании беременности грамицидином С, чем при применении с этой целью 20% раствора хлорида натрия. Не наблюдалось материнской смертности (в контроле 2 случая).

Таким образом, способ прерывания беременности интраамниальным введением грамицидина С является методом выбора при угрозе гнойно-септических осложнений в послеабортном периоде и не имеет противопоказаний для его применения. Уменьшаются в 1,6 раза сроки прерывания беременности в стационаре.

Приведенный анализ экспериментальных и клинических данных по применению грамицидина С в качестве средства для прерывания беременности во II триместре свидетельствует о безвредности этого препарата для организма, отсутствии побочных явлений, минимальном количестве осложнений, высокой клинической и экономической эффективности.

Вагинальное введение простагландина

Для индуцирования аборта стали широко применять вагинальные суппозитории, содержащие простагландин. Они эффективны, их введение не требует наличия врачебного опыта или специального оборудования, а риск развития серьезных осложнений при их использовании невелик. Однако у них есть и ряд недостатков: нередко отмечаются побочные желудочно-кишечные эффекты; простагландин используется относительно неэффективно (суппозитории вводятся с интервалом 3–6 ч), а стоимость каждого суппозитория обычно

равна стоимости одной дозы аналога простагландина или естественного простагландина, которая была бы эффективна при внутриматочном введении или внутривенном вливании. Дополнительные расходы, связанные с вагинальным путем введения, компенсируются преимуществами, перечисленными выше, меньшими временными затратами медицинского персонала и отсутствием необходимости в оборудовании как одноразового применения, так и требующем чистки и стерилизации.

Сочетание мифепристона с простагландином

Пероральное введение 150–600 мг мифепристона за 24–48 ч до индуцирования аборта во II триместре беременности внутримышечным введением сульпростона или вагинальным введением метенепроста, гемепроста и динопроста, или экстраамниотическом введением динопроста значительно ускоряет процесс изгнания (Urquhart, Templeton, 1987; Frydman et al., 1988; Rodger, Baird, 1990; Gottlieb, Bygdeman, 1991; Ho, Ma, 1993). Имеются свидетельства в пользу того, что гемепрост может вводиться с 6-часовыми интервалами вместо 3-часовых и в дозе 0,5 мг вместо 1 мг (Thong, Baird, 1993).

Эффективной и безопасной схемой является однократное пероральное введение мифепристона в дозе 200 мг за 24–36 ч до введения простагландина. Не исключено, что меньшие дозы будут не менее эффективными. Однако 24 ч, по-видимому, являются минимально необходимым временем для подготовки шейки матки и для сенсibilизации миометрия.

Эта весьма многообещающая схема введения способна сделать терапевтический аборт во II триместре беременности однодневной процедурой, по крайней мере при беременности сроком 16–18 недель. Преимуществами данной схемы, по сравнению с введением одного гемепроста, являются ее простота и неинвазивный характер, менее выраженные сопутствующие боли, меньшая частота желудочно-кишечных побочных эффектов и более низкая стоимость.

Таким образом, предпочтительным терапевтическим методом индуцирования аборта при сроке беременности более 14 недель является применение сочетания антипрогестогена с простагландином, который вводится через 24–48 ч. Мифепристон размягчает шейку

матки и сенсibiliзирует матку к действию простагландина. Это позволяет уменьшить дозы простагландинов и сокращает интервал между введением простагландина и изгнанием плода.

Аборт можно также безопасно индуцировать с помощью одного простагландина, хотя при этом продолжительность интервала индуцирование — аборт будет больше, чем в том случае, когда женщина предварительно получает мифепристон. Гемепрост, метенепрост, динопростон и метиловый эфир карбопроста можно вводить вагинально, и они могут размягчать шейку матки, а также стимулировать сокращения матки.

В рекомендациях ВОЗ (1999) указывается, что необходимо приложить все усилия, чтобы уменьшить потребность в выполнении аборта у женщин с беременностью более 14 недель, обеспечив доступность этой процедуры в более ранние сроки. Всем абортам, выполняемым при сроках беременности более 14 недель, должна предшествовать подготовка шейки матки.

Мизопропрост в прерывании беременности во II триместре

В обзорной работе Scheepers и соавт. (1999) по использованию мизопростола в I и во II триместрах беременности и созревания шейки матки указывается, что эта проблема экстенсивно изучается. Мизопропрост используется как один, так и в сочетании с мифепристоном и метотрексатом. Мизопропрост представляется наиболее многообещающим препаратом, который является эффективным и дешевым, при этом нет надобности содержать его в холоде по сравнению с другими простагландинами. Мизопропрост длительно сохраняется, не теряя своей биологической активности, обладает abortирующим действием, но не поддерживается производителем с целью использования его для прерывания беременности. Это приводит к ситуации, схожей с мифепристоном, который, с одной стороны, используется и интенсивно изучается в клинической практике, а с другой — нет официального разрешения для применения этих средств с целью прерывания беременности в I и во II триместрах беременности.

В некоторых исследованиях (Perry et al., 1999) было проведено сравнение внутриматочного введения (15S)-15-метил-проста-

гландина F_{2a} и интравагинальное введение мизопростола. У 51 женщины интраамниально вводили: 15-метил-ПГФ $_{2a}$ в дозе 2,5 мг (у 26 женщин) и две дозы по 200 мкг мизопростола вагинально с 12-часовым интервалом (у 25 женщин). Среднее время от начала индукции аборта до эвакуации содержимого матки было меньше в простагландиновой группе, чем в группе с мизопростолом ($17,5 \pm 8,6$ ч против $22,3 \pm 12,5$ ч), однако это различие было недостоверным ($p > 0,05$). Полный аборт в течение 24 ч был выше в простагландиновой группе (88%), чем в группе с мизопростолом (60%, $p = 0,02$). Однако частота полного аборта была схожей в обеих группах. Таким образом, интраамниальное введение 15-метил-ПГФ $_{2a}$ в дозе 2,5 мг является безопасным и эффективным методом прерывания беременности в течение 24 ч, без повышения неблагоприятных эффектов, по сравнению с вагинальным введением мизопростола.

В рандомизированном сравнительном исследовании двух режимов вагинального введения мизопростола для выполнения аборта во II триместре беременности Wong и соавт. (2000) у 148 женщин применялись два режима введения мизопростола: в 1-й группе осуществлялось вагинальное введение мизопростола в дозе 400 мкг каждые 3 ч — максимально 5 доз за 24 ч. Во 2-й группе вагинальное введение мизопростола в дозе 400 мкг осуществлялось каждые 6 ч — максимально 3 дозы за 24 ч. Если аборт не наступал, этот режим введения мизопростола повторялся. Среднее время индукции — аборт в 1-й группе (15,2 ч) было существенно короче ($p < 0,01$), чем во 2-й группе (19,0 ч). Успешный аборт в течение 48 ч в 1-й группе составил 90,5%, и эта цифра была намного выше, чем во 2-й группе (75,7%, $p = 0,01$). Частота лихорадки была выше в 1-й группе ($p = 0,02$). Таким образом, режим вагинального введения мизопростола в дозе 400 мкг каждые 3 ч — максимально 5 доз — более эффективен, чем применение мизопростола каждые 6 ч — максимально 3 дозы в течение 24 ч. Итак, режим вагинального введения в дозе 400 мкг каждые 3 ч — максимально 5 доз — более эффективен, чем применение мизопростола каждые 6 ч — максимально 3 дозы в течение 24 ч.

Narabutya и соавт. (2000) также попытались оценить эффективность и осложнения при введении вагинально мизопростола для прерывания беременности во II триместре беременности. У 172 беременных вводился вагинально мизопростол в дозе 600 мкг каждые 12 ч до момента прерывания беременности. Средний интервал

индукция — аборт составил $24,1 \pm 21,6$ ч. Частота наступления аборта на протяжении 24 ч и 48 ч составила соответственно 68,6 и 89,5%. Также не выявлено существенных различий в средней продолжительности индукция — аборт в течение 48 ч. Среднее количество мизопростола, необходимого для выполнения аборта, составило $1\,405,5 \pm 1\,084,6$ мкг. Неполный аборт отмечен у 23,3% женщин. Наиболее частым осложнением было повышение температуры выше 38°C у 41% женщин, а также появление диареи (20%), тошнота и рвота была у 15% женщин. По мнению авторов, вагинальное применение 600 мкг мизопростола является эффективным в выполнении аборта на протяжении 48 ч и эти результаты могут быть улучшены применением большей дозы мизопростола или укорочением временного интервала между дозами, что требует дальнейших исследований. Поэтому в этом вопросе немало проблем ждут своего решения. Так, в работе Ngai и соавт. (2000) проведено рандомизованное сравнение вагинально введенного мизопростола в дозе 200 мкг каждые 3 ч с пероральным применением 400 мкг мизопростола каждые 3 ч, когда последний сочетается с мифепристоном с целью выполнения аборта во II триместре беременности. В настоящее время известно, что когда мизопростол назначают в дозе 200 мкг каждые 3 ч после предварительного назначения мифепристана, вагинальный способ более эффективен. Однако важно учитывать, что пероральный способ назначения мизопростола предпочитают сами женщины (Guix et al., 2001). Это рандомизированное исследование подтверждает гипотезу авторов, что пероральный мизопростол в дозе 400 мкг так же эффективен, как и вагинальное введение мизопростола в дозе 200 мкг каждые 3 ч во II триместре беременности после созревания шейки матки мифепристоном. У 142 женщин в 1-й группе назначался мифепристон в дозе 200 мг в сочетании с вагинальным введением мизопростола каждые 3 ч, максимально — до 5 доз, и во 2-й группе назначался мифепристон в дозе 200 мг в сочетании с вагинальным введением мизопростола каждые 3 ч, также максимально до 5 доз.

Частота побочных эффектов, в частности диарея, составила соответственно 40,0 против 23,3% ($p = 0,03$), а количество используемого вещества составило 1 734 мкг по сравнению с 812 мкг ($p < 0,0001$), что было существенно выше в группе женщин при пероральном применении мизопростола по сравнению с вагинальным введением мизопростола. Частота лихорадки существенно не отличалась и даже в 1-й группе была ниже. Не выявлено существенных

различий в частоте полного аборта: 81,4% при пероральном применении мизопростола против 75,4% в группе женщин с вагинальным введением мизопростола. Средний временной интервал индукция—аборт был схож в обеих группах (10,4 ч против 10). Частота наступления аборта на протяжении 24 ч была также схожей в обеих группах: 57 (70, 81,4%) в группе с пероральным применением мизопростола и 58 (69, 86%) в группе с вагинальным введением мизопростола. Существенно отметить, что в общем 82% женщин предпочитают пероральный способ введения мизопростола.

Таким образом, пероральное назначение мизопростола в дозе 400 мкг каждые 3 ч до 5 доз, которое комбинируется с назначением мифепристона, является более эффективным, чем вагинальное введение мизопростола в дозе 200 мкг каждые 3 ч (максимально до 5 доз) для прерывания беременности во II триместре.

Имеются единичные сообщения о применении мифепристона в сочетании с пероральным назначением мизопростола во II триместре беременности у женщин с двумя рубцами на матке после операции кесарева сечения: аборт был успешный в данном наблюдении (Oteri, Hopkins, 1993).

Среди других показаний использования мизопростола в акушерско-гинекологической практике следует отметить важное сообщение Brown и соавт. (2001) о том, что применение вагинально мизопростола увеличивает частоту эффективности *внутриматочной инсеминации*. Авторы показали, что, когда мизопростол вводится в дозе 400 мкг вагинально во время проведения инсеминации, это способствует повышению частоты наступления беременности. Обследовано 274 женщины в 494 менструальных циклах, общая частота наступления беременности составила 64 случая (13% на один менструальный цикл). В группе с мизопростолом с общим количеством 253 женщины у 43 наступила беременность (17% на один менструальный цикл), а в группе с плацебо из общего количества менструальных циклов — 241 — отмечена 21 беременность (9% на цикл). При этом общая частота наступления беременности с мизопростолом существенно выше, чем в группе с плацебо ($p = 0,004$). Отмечено также улучшение результатов с мизопростолом в кломифеновом цикле (14 против 4%, $p = 0,006$) и менструальных циклов без стимуляции овуляции (15,6 против 7,7%), различие не достоверно. Мизопростол не увеличивает болезненность во время проведения инсеминации, а также и в 1-й день после инсеминации. Побоч-

ные эффекты были редкими как в группе с мизопростолом, так и плацебо — 2,1%. Таким образом, применение мизопростола может повысить шансы в наступлении беременности, когда он вводится вагинально во время процедуры инсеминации, если при этом учитывать наличие широких вариаций типов менструального цикла.

Вагинальное введение мизопростола с целью подготовки шейки матки перед гистероскопией исследовано в двух работах Preutthipan, Herabutya (1999, 2000). Авторы у 152 женщин вводили вагинально мизопростол в дозе 200 мкг, при этом расширение шейки матки составило $7,3 \pm 0,7$ мм против $3,8 \pm 1,1$ мм в контроле ($p < 0,001$). Необходимость дополнительного расширения цервикального канала в группе с мизопростолом составила 75,3 против 94,9% в контроле ($p = 0,001$). При этом продолжительность операции с мизопростолом составила $90 \pm 38,4$ сек против $142,0 \pm 38,7$ сек в группе женщин в контроле. Таким образом, мизопростол находит все более широкое применение в гинекологической практике при проведении внутриматочной инсеминации и гистероскопии.

В заключение необходимо отметить, что предпочтительным терапевтическим методом индуцирования аборта при сроке беременности более 14 недель является применение сочетания антипрогестерона с простагландином, который вводится через 24–48 ч. Мифепристон размягчает шейку матки и сенсibiliзирует матку к действию простагландина. Это позволяет уменьшить дозы простагландинов и сокращает интервал между введением простагландина и изгнанием плода. Научная группа ВОЗ (1999) доказала, что таблетки мизопростола, принятые перорально или введенные во влагалище, индуцируют созревание шейки матки и ее расширение в I и II триместрах беременности по меньшей мере столь же эффективно, а иногда и лучше, чем другие синтетические аналоги простагландинов, такие как гемепрост, гидрофильные расширители или мифепристон.

Глава 14

Подготовка и индукция родов мизопростолом

1. Решение закончить беременность, прежде чем начнутся спонтанные роды, является одним из наиболее *драматических* путей вмешательства в естественный ход развития беременности и родов. Поводы, выдвигаемые в поддержку элективного родоразрешения (которое может достигаться как путем индукции родов, так и элективного кесарева сечения), варьируют, начиная от жизненных показаний до совершенно тривиальных. Если планируется индукция родов и вагинальное родоразрешение, тогда главное внимание следует уделять состоянию шейки матки.
2. Оценка состояния шейки матки.
Состояние шейки матки ко времени индукции родов является наиболее важной детерминантой для последующего хода событий. «Незрелая» шейка (не готовая к индукции родов) не способна к адекватной дилатации в ответ на сокращения матки. Попытки индукции родов, когда шейка еще не созрела, могут вести к высокому уровню неудач индукции.
Определение состояния шейки матки является в высшей степени субъективным, и даже опытные специалисты могут давать различные заключения относительно состояния шейки матки. Несколько оценочных балльных систем разработано с целью создания руководства для более сравнимого определения состояния шейки матки. Наибольшей известностью среди них пользуются оценка состояния шейки матки по Г. Г. Хечинашвили (1974), а также шкала Бишопа, в которой учитывается пять различных факторов: сглаженность, дилатация, состояние шейки, позиция шейки по отношению к оси таза и степень опускания предлежащей части плода.

3. Простагландины для ускорения созревания шейки матки.

Дозировки простагландинов, недостаточные сами по себе для индукции родов, могут успешно вызывать созревание шейки матки. Оно связано в основном с влиянием препаратов на соединительную ткань шейки, а не с маточными сокращениями.

Простагландины могут способствовать созреванию шейки и облегчать индукцию родов. Роды при этом начинаются до начала индукции (во время периода, предназначенного для созревания шейки), чаще у женщин, получающих простагландины для созревания шейки, по сравнению с женщинами, получающими плацебо или не получающими никакого специального лечения. Созревание шейки матки на фоне использования простагландинов повышает вероятность успешной индукции родов и достижения родоразрешения в течение 12–24 часов.

«Гипертонус матки» или «гиперстимуляция матки» (чрезмерное сокращение матки) как в период ускорения созревания шейки, так и в период последующей индукции родов встречается чаще у женщин, которые получали простагландины, по сравнению с получавшими плацебо или не получавшими никакого лечения перед индукцией. По этой или другой причине тенденция к нарушению сердечного ритма плода также чаще наблюдается на фоне назначения простагландинов.

Ни одна из этих тенденций не приводит к увеличению числа случаев оперативного родоразрешения. Наоборот, назначение простагландинов приводит к большему снижению частоты оперативного родоразрешения, что проявляется в скромном, но статистически значимом снижении кесарева сечения и более выраженном снижении уровня инструментального вагинального родоразрешения.

В доступной литературе не удалось найти данных относительно какого-либо, положительного или отрицательного, влияния ускорения раскрытия шейки матки на неонатальные показатели. Имеется тенденция к снижению оценки по шкале Апгар у детей, матери которых получали простагландины, но проведено мало испытаний, касающихся таких более существенных показателей, как реанимация новорожденных, направление в отделение интенсивной терапии и перинатальная смертность.

Не существует убедительных доказательств, что простагландины ПГЕ₂ и ПГФ_{2a} оказывают клинически значимое различное влияние на ускорение созревания шейки матки, если они используются в соответствующих дозировках. Однако при использовании ПГЕ₂ требуются значительно меньшие дозы, что делает этот препарат предпочтительнее ПГФ_{2a}.

4. Простагландины для перорального введения.

По мнению М. Энкин и соавт. (1999), простагландины, назначаемые перорально, не оказывают никакого или оказывают лишь незначительный благоприятный эффект, по сравнению с плацебо или вообще отсутствием стимуляции раскрытия шейки матки. Для достижения эффекта, который в целом все равно очень незначительный, препарат должен назначаться повторно в течение нескольких часов. Обобщая имеющиеся данные, авторы заключают, что назначаемые перорально простагландины не способствуют ускорению готовности шейки матки к индукции родов.

Пероральное применение мизопростола (сайтотека) для подготовки беременных к родам

Нами (В. В. Абрамченко, О. В. Голубева, 2000) проведена подготовка беременных к родам путем назначения мизопростола в дозе 200 мкг вместе с пищей перорально у 106 беременных в III триместре беременности. Первородящих было 83 (78,3%), повторнородящих — 23 (21,6%). Первобеременные составили 53 (63,8%) и повторнобеременные — 30 (36,1%). В возрасте до 30 лет была 81 первородящая, старше 30 лет — 25 (23,7%). В результате проведенных исследований было установлено, что срочные роды были у 99 (93,3%), преждевременные у 3 (2,8%) и запоздалые у 3 (2,8%) женщин. При этом общая продолжительность родов у первородящих составила $7,1 \pm 0,3$ ч. Кроме того, продолжительность родов до 4 ч была у 4 женщин (4,8%), до 6 ч — у 14 (16,8%) и до 8 ч — у 31 (37,3%), свыше 8 ч — у 31 (37,3%) женщины.

Общая продолжительность родов у повторнородящих составила $4,87 \pm 0,3$ ч. При этом продолжительность родов до 4 ч была у 4 женщин (17,8%), до 6 ч — у 16 (69,5%), до 8 ч — у 2 (8,7%) женщин.

Возникновение регулярных схваток после однократного перорального приема 200 мкг мизопростола наступало менее чем через 2 ч после применения препарата у 67 (63,2%) женщин; из них 56 пациенток были первородящими (52,8%). Регулярные схватки начинались более чем через 2 ч у 38 (35,8%); из них 26 первородящих (24,5%). Таким образом, у $2/3$ пациенток возникновение регулярной родовой деятельности наблюдается в течение первых 2 ч после перорального приема 200 мкг мизопростола.

Несвоевременное излитие вод до приема препарата с незрелой шейкой матки было у 39 (36,7%).

В родах анальгетические средства применялись у 56 женщин. Родостимуляция после применения сайтотека хинин-окситоцином была у 3 (2,8%) и у 6 использовалось внутривенное введение окситоцина (5,6%). Таким образом, родостимуляция была применена у 9 (9,09%).

Клинический анализ течения беременности и родов, состояния плода и новорожденного ребенка показывает, что подготовка беременных к родам пероральным назначением мизопростола в дозе 200 мкг вместе с пищей оказалась эффективной в 100 % случаев.

В специальной литературе имеются единичные сообщения о пероральном применении мизопростола при ведении беременных с преждевременным разрывом пузыря при доношенной беременности. Hoffmann и соавт. (2001) применили мизопростол у 47 беременных и у 49 беременных с плацебо-контролируемым исследованием. Пациентки получали перорально 100 мкг мизопростола, повторно каждые 6 ч при отсутствии активных родов, позднее женщины получали две дозы витамина С также через 6 ч. Проведен статистический анализ по методу Mann-Whitney.

Установлено, что средний временной интервал между моментом начала введения мизопростола и началом родов составил 7,5 ч и 25 ч в плацебо-группе беременных ($p < 0,001$). Не выявлено статистически достоверных различий в частоте патологических кардиотокограмм (КТГ), способа родоразрешения, неонатальных исходов, а также в частоте использования антибиотиков, приемлемости для матери применения мизопростола. Таким образом, пероральный прием мизопростола в применявшихся дозах является эффективным и дешевым способом для индукции родов при преждевременном излитии околоплодных вод при доношенной беременности.

Т. И. Куфаева, А. Ш. Махмудходжаев, Т. В. Иванова и др. (2001) применили синтетический аналог простагландина E_1 мизопростол при

дородовом излитии околоплодных вод. Сравнили в/в инфузию ПГФ_{2а} (энзапрост) для родовозбуждения и интравагинальное введение мизопростола у 41 пациентки через 2 ч после излития вод. При сроке беременности $38,1 \pm 0,4$ недели зрелость шейки матки по Бишопу составила $3,2 \pm 0,7$ балла. 23 женщины получали вагинально мизопростол в дозе $\frac{1}{8}$ часть таблетки (25 мкг) в задний свод. Если роды не развивались, мизопростол назначали повторно через 4 ч в той же дозировке. ПГФ_{2а} вводили в/в с начальной дозы 0,001 мг/мин и до максимальной дозы 0,20 мг/мин.

Средняя продолжительность времени от начала введения мизопростола до начала родов составила $198,1 \pm 84,4$ мин, что было больше, чем у беременных, которым проводили инфузию ПГФ_{2а} ($72,2 \pm 30,8$ мин, $p < 0,05$).

В то же время, средняя продолжительность времени от начала введения простагландинов и до родоразрешения достоверно между группами не различалась ($649,3 \pm 134,2$ и $723,1 \pm 118,5$ мин, $p > 0,05$).

Продолжительность самих родов оказалась достоверно меньше в группе с мизопростолом ($467,2 \pm 91,3$ мин и $648,8 \pm 89,7$ мин во 2-й группе, $p < 0,05$). Вагинальное введение мизопростола в отличие от в/в инфузии ПГФ_{2а} вызывало заметное улучшение характеристик шейки матки, выражавшееся в ее размягчении, укорочении и увеличении проходимости цервикального канала. Аномалии родовых сил были в 33,3% с F_{2а} и в 13% с мизопростолом ($p < 0,05$).

Частота абдоминального родоразрешения не отличалась (8,7 и 11,1%). Частота нарушений сердечной деятельности по данным КТГ была одинаковой в обеих группах. Оценки детей менее 7 баллов через 1 и 5 мин были в 8,7 и 11,1% соответственно. Послеродовый период протекал без особенностей, и средний койко-день составил 6,3 и 7,1 дня.

Вагинальное введение мизопростола с целью родовозбуждения с дородовым излитием вод на фоне неудовлетворительной зрелости шейки матки является эффективной альтернативой внутривенной инфузии энзапроста. Применение мизопростола позволяет уменьшить частоту аномалий родовой деятельности и продолжительность родов, что связано, по-видимому, с его влиянием на шейку матки, вызывающим ее быстрое созревание.

В. А. Аксененко, Т. Н. Никольская, А. Г. Хасьминский (2001) применили мизопростол для подготовки к родам.

Введение мизопростола осуществляли вагинально или перорально в дозах от 25 до 100 мкг. При наличии целого плодного пузыря препарат вводился вагинально, при излитии вод — перорально. Последующую дозу при необходимости повторяли через 4–6 ч. Показаниями для применения мизопростола было отсутствие готовности шейки матки к родам при сроке гестации 41 неделя и выше, изосенсибилизация по системе АВО, резус-конфликт, гестоз. Исследовано 88 беременных на сроках беременности 36–41 неделя. Возраст женщин колебался от 16 до 41 года. Первородящих было 46 женщин, повторнородящих — 42. До применения мизопростола у 26,3% женщин шейка матки была незрелая (0–2 балла по шкале Бишоп), у 47,3% — недостаточно зрелая (3–4 балла), у 26,4% — зрелая (больше 5 баллов). После применения мизопростола у 50% женщин шейка достигла зрелости. Эффект не зависел от способа применения. Родовая деятельность развивалась в среднем через 2,2 ч. Продолжительность родов у первородящих составила в среднем 8 ч, у повторнородящих — 6,5 ч. Самостоятельные роды произошли у 92,1%; 7,9% женщин родоразрешены операцией кесарева сечения в связи с первичной слабостью родовой деятельности, не поддававшейся коррекции. Кровопотеря составила 250 ± 25 мл. У 50% беременных имело место раннее излитие околоплодных вод. Ни в одном случае при применении мизопростола не отмечено бурной родовой деятельности. В 8,9% случаев новорожденные родились в легкой степени асфиксии, в удовлетворительном состоянии — 91,1%. Препарат можно с успехом использовать с целью подготовки шейки матки и индукции родов.

Alfirevic и соавт. (2000) применили перорально мизопростол для индукции родов с жизнеспособным плодом. Пероральный прием мизопростола является очень удобной формой, но большие дозы могут вызывать гиперстимуляцию матки и тем самым — ряд осложнений для матери и плода. Было проведено 5 исследований в плацебо-группе с применением перорально мизопростола. Результаты показали, что в группе с мизопростолом уменьшается необходимость применения инфузий окситоцина с целью усиления маточной активности, а также укорачиваются роды у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод при доношенной беременности.

В другом исследовании было проведено сравнение применения мизопростола вагинально с его пероральным введением, последний уменьшает частоту инфузий окситоцина в родах (отно-

сительный риск составил 0,62, и 95 % доверительные интервалы составили 0,47–0,82). Операция кесарева сечения при пероральном применении мизопростола произведена у 55 (272, 20,2%) по сравнению с вагинально введенным мизопростолом – 42 (270, 15,5%) с относительным риском 1,29 и 95% доверительными интервалами от 0,90 до 1,86.

Различные дозы мизопростола (100 мкг каждые 3 ч и 200 мкг каждые 6 ч) были использованы во втором исследовании. При этом частота кесарева сечения составила 21,8% при пероральном применении указанных доз мизопростола и 13,5% при вагинальном введении мизопростола (относительный риск составил 1,62, с 95% доверительными интервалами от 0,85 до 3,09).

Маточная гиперстимуляция при пероральном применении мизопростола была у 36 (96, 37,5%) по сравнению с 25 (89, 28%) при вагинальном введении мизопростола (относительный риск составил 1,32 с 95% доверительными интервалами от 0,86 до 2,04). Однако имела существенная гетерогенность пациенток между этими двумя исследованиями. Alfievic и соавт. (2000) заключают, что пероральное назначение мизопростола может быть эффективным методом для индукции родов. Однако клинический эффект перорального режима мизопростола может быть связан с неприемлемой высокой частотой гиперстимуляции матки, а также возможностью разрыва матки.

Индукция родов и созревание шейки матки с помощью мизопростола

В работе Song и соавт. (2000) приводятся данные об использовании мизопростола в акушерстве и гинекологии. Авторы напоминают, что аналог ПГЕ₁ — мизопростол в основном используется для профилактики и лечения пептических язв. Однако он широко используется в акушерско-гинекологической практике, так как препарат оказался эффективным средством, с низкой себестоимостью, стабильным, не разлагающимся на свету, может хорошо сохраняться в условиях жаркого климата и легко вводится по сравнению с лицензированной формой — динопростомом и гемепростом. В больших проспективных исследованиях было показано, что мизопростол является эффективным в I и II триместрах

беременности для прерывания беременности, а также для индукции родов и ведения III периода родов. Следует отметить, что официально мизопростол в США не разрешен для применения по этим показаниям FDA (Food and Drug Administration). Так как мизопростол не зарегистрирован по этим показаниям, то он не подвергался экстенсивным исследованиям для подбора приемлемых доз, которые были бы безопасны для применения в акушерской и гинекологической практике. Авторы в связи с этим рекомендуют провести большие рандомизированные исследования в отношении безопасности его применения в акушерстве и гинекологии. Необходимо также идентифицировать различные варианты использования мизопростола, а также описания потенциальных осложнений мизопростола и его тератогенный эффект, сравнить различные способы его введения и определить наиболее удачные дозы мизопростола (Song, 2000).

При рассмотрении современных тенденций, касающихся индукции родов и созревания шейки матки, Harman, Kim (1999) отметили, что индукция родов в США составляет более чем 13% родов. При этом перенашивание беременности составляет наиболее частое показание для индукции родов. Окситоцин является средством выбора для индукции родов при наличии зрелой шейки матки. Клинические испытания мизопростола требуют тщательного и постоянного наблюдения за маточной активностью, чтобы вовремя диагностировать возможную гиперстимуляцию матки, а также гипертонус матки или введение чрезмерного количества жидкости матери.

У пациенток с незрелой шейкой матки использование аналогов простагландина для созревания шейки матки отчетливо повышает успех индукции родов. Мизопростол является безопасным, эффективным и недорогим средством для использования с целью созревания шейки матки и индукции родов. Дальнейшие исследования позволят лучше определить его оптимальное применение в акушерской практике. Врачи акушеры-гинекологи должны быть хорошо осведомлены о процессах созревания шейки матки и индукции родов с помощью простагландинов, и в частности применения мизопростола.

По данным Wing (1999), аналог ПГЕ₁ — мизопростол широко используется в США с целью созревания шейки матки и индукции родов, однако, как мы уже отмечали, в США его использова-

ние не разрешено Комитетом по питанию и лекарственным средствам, а применяется он лишь для профилактики и лечения пептических язв.

Многие исследования показали, что мизопростол является эффективным средством для созревания шейки матки и индукции родов при доношенной беременности. Однако исследования продолжаются для определения оптимальной дозы, режима дозирования и способов введения мизопростола. Патологическая маточная активность имеет место лишь при применении высоких доз мизопростола. В некоторых исследованиях также показано повышение частоты пассажа мекония в околоплодные воды, неонатальной ацидемии и кесарева сечения из-за страдания (дистресса) плода у пациенток, использующих высокие дозы мизопростола. В общем, большинство исследований показывает существенные изменения в частоте кесарева сечения при использовании этого препарата. По мнению Wing (1999), Cecatti et al. (2001), Saldivar et al. (2001), мизопростол является эффективным средством для созревания шейки матки и индукции родов, когда используется в разумных пределах с учетом дозировки препарата.

Вагинальный мизопростол для созревания шейки матки и индукции родов

Несмотря на то что мизопростол официально не зарегистрирован для применения его с целью созревания и индукции родов, однако он широко используется в акушерско-гинекологической практике с целью прерывания беременности в I, II и III триместрах беременности.

Как известно, вагинальное назначение простагландинов для созревания шейки матки исследовано более активно по сравнению с пероральным. Результаты свидетельствуют о повышении частоты начала родов в период ускорения созревания, о снижении случаев неудач индукции и о повышении вероятности «гипертонуса» и «гиперстимуляции».

Уровень как инструментальных вагинальных родов, так и кесарева сечения снижался при вагинальном использовании простагландинов. Никакого влияния на неонатальные показатели не продемонстрировано.

Женщины, получавшие простагландины вагинально с целью ускорения раскрытия шейки матки, с большей вероятностью подвергались кесареву сечению в интервале времени раскрытия шейки матки по сравнению с женщинами, получавшими контрольный вариант лечения. Однако эта высокая частота операции кесарева сечения в период созревания шейки матки с лихвой компенсировалась ее снижением во время родов.

Среди множества препаратов, используемых для вагинального введения простагландинов, наиболее эффективной является современная форма в виде геля по сравнению с ранее применяемыми вагинальными таблетками (М. Энкин и соавт., 1999).

Hofmeyr, Gulmezoglu (2000) использовали вагинальное введение мизопростола для созревания шейки матки и индукции родов в поздние сроки беременности (в III триместре). Было проанализировано 26 исследований. По сравнению с плацебо, мизопростол ускоряет созревание шейки матки (относительный риск незрелой шейки матки после 12–24 ч с мизопростолом составляет 0,20 с 95% доверительными интервалами от 0,07 до 0,61), а также отмечено уменьшение частоты применения внутривенной инфузии окситоцина с целью усиления маточной активности (относительный риск составил 0,47 с 95% доверительными интервалами от 0,23 до 0,96). К этому надо добавить, что мизопростол оказался более эффективным простагландином по сравнению с широко применяемым PGE_2 для индукции родов (относительный риск неудачи в достижении вагинальных родов за 24 ч был 0,70 с 95% доверительными интервалами от 0,62 до 0,79).

Применение внутривенной инфузии окситоцина в родах в группе рожениц с мизопростолом было менее часто, чем в группе с PGE_2 (относительный риск составил 0,64 с 95% доверительными интервалами от 0,58 до 0,71). В то же время наличие гиперстимуляции матки и мекония в общем чаще наблюдалось при применении мизопростола, чем PGE_2 . Вместе с тем сравнение низких и высоких доз мизопростола не показало существенных различий, кроме необходимости чаще применять окситоцин в родах и меньшей частоты маточной гиперстимуляции без изменений на кардиотокограмме.

В двойном слепом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании Wang и соавт. (1999) изучили процесс созревания шейки матки при вагинальном введении мизопростола у 85 беременных женщин.

Мизопростол был введен вагинально в дозе 100 мкг в задний свод влагалища. У 43 пациенток применялся мизопростол, и у 42 женщин — плацебо. В результате проведенных исследований было показано, что оценка шейки матки по Бишопу была существенно выше в группе беременных с мизопростолом (4,4 против 1,0 в группе с плацебо, $p < 0,01$).

Отмечено спонтанное начало родов на протяжении 12 ч после вагинального введения мизопростола у 67,4% — 29 из 43 женщин, что существенно выше, чем в группе плацебо у 14,3% — 6 из 42 женщин, $p < 0,01$.

Применение доплерометрии до и через 12 ч после введения мизопростола показало, что среднее соотношение систоло-/диастолического коэффициента (S/D) в пупочной артерии, средней мозговой артерии, почечной артерии существенно отличалось до и после введения мизопростола. В то же время не выявлено существенных различий в частоте дистресса (страдания) плода и частоте патологических КТГ и средней оценки по шкале Апгар между двумя группами беременных женщин.

Обследование состояния плаценты и децидуа с помощью УЗИ выявило наличие вазодилатации в сосудах ворсинок, где применялся мизопростол. В плаценте и децидуа гистохимические исследования не выявили существенных изменений в обеих группах. Таким образом, вагинальное введение мизопростола является эффективным и безопасным методом для ускорения созревания шейки матки в III триместре беременности. Необходимо остановить наше внимание на приемлемости амбулаторного применения мизопростола с целью созревания шейки матки с вагинальным его введением. Stitely и соавт. (2000) при неосложненном течении одноплодной беременности при сроке 41 неделя или выше и при оценке шейки матки по Бишопу 4 или менее были вовлечены в исследование при наличии целого плодного пузыря. При записи кардиотокограммы обращалось внимание на частоту сокращений матки за 1 ч, которая должна быть менее чем 8 сокращений, и наличие реактивного нестрессового теста, а также и амниотического индекса больше 5 см. Мизопростол или плацебо вводили в задний свод влагалища. Доза мизопростола составляла 25 мкг. Мониторинг продолжался в течение 4 ч и прекращался, если не появлялась регулярная родовая деятельность. Пациентки приходили через 24 ч для повторного введения вагинально мизопростола. В результате проведенных исследований было уста-

новлено, что среди 60 пациенток 27 (45%) получали мизопростол и 33 (55%) — плацебо. Большинство беременных — 24 из 27 (что составляет 88,9%) — вступили в активные роды в течение 48 ч после введения мизопростола по сравнению с 5 из 33 (16,7%) в группе с плацебо ($p < 0,001$). Время от момента введения вагинально мизопростола в дозе 25 мкг было существенно короче (до момента родоразрешения) в группе с мизопростолом ($36,9 \pm 3,8$ против $61,3 \pm 3,8$ ч, $p < 0,01$). Таким образом, вагинальное введение мизопростола у амбулаторных беременных для созревания шейки матки является эффективным методом. Однако требуются дальнейшие исследования по изучению безопасности применения данного метода у амбулаторных беременных женщин.

Мы считаем важным обратить также внимание на значение дозового режима мизопростола при его вагинальном введении с целью индукции родов. В этой связи представляет интерес исследование El-Sherbiny и соавт. (2001) о применении вагинального мизопростола в дозах 25 и 50 мкг с целью индукции родов. Авторы сравнили эффективность и безопасность этих двух режимов при вагинальном введении мизопростола.

Всего обследовано 185 беременных женщин: в группе А (93 женщины) — мизопростол назначался в дозе 25 мкг; и в группе В (92 женщины) мизопростол назначался в дозе 50 мкг. Мизопростол вводился каждые 4 ч до наступления родовой деятельности.

В результате проведенных исследований было установлено, что патологические маточные сокращения в группе В (50 мкг) были более частыми по сравнению с группой А (25 мкг): 33 (35,86%) против 10 (10,75%), и существенно больше было рожениц, которым требовался токолиз в группе В (9,78 против 3,23%). Интервал индукция — роды составил в группе А $17,18 \pm 8,48$ ч и $9,37 \pm 5,87$ ч в группе В ($p = 0,05$). Инфузия окситоцина была использована в 37,63% случаев в группе А и 26,08% — в группе В ($p > 0,05$). Операция кесарева сечения в группе А составила 17,20 и 14,13% — в группе В ($p > 0,05$). Важно отметить, что частота кесарева сечения из-за неудач в индукции родов была более высокой в группе А: 7 из 16 (43,8%) против 3 из 13 (23,1%), $p < 0,05$. Послеродовые кровотечения отмечены в 9,7% в группе В по сравнению с 2,15% в группе А ($p < 0,05$). Имелась лишь тенденция большей частоты неонатальных осложнений, однако это различие было статистически недостоверным.

Таким образом, несмотря на то что доза 50 мкг обеспечивает более короткий временной интервал индукция — роды, в то же время повышается риск патологических маточных сокращений и частоты послеродовых кровотечений. Авторы приходят к выводу, что введение вагинально мизопростола в дозе 25 мкг каждые 4 ч вызывает безопасные и эффективные роды.

akusher-lib.ru

Глава 15

Сравнительная оценка перорального и вагинального введения мизопростола для индукции родов

М. Энкин и соавт. (1999) отмечают, что контролируемые испытания эндоцервикального и вагинального введения геля с ПГЕ₂ в целях ускорения созревания шейки матки дают основания полагать, что эндоцервикальное введение у большего числа женщин приводит к родам или родоразрешению в период созревания шейки (если это можно рассматривать желательным исходом). Никаких статистически значимых различий по другим показателям не выявлено. Выбор между этими двумя способами, возможно, лучше всего определяется предпочтением клинициста.

Роды наиболее вероятно наступают во время созревания шейки при использовании экстраамниального пути введения простагландинов по сравнению с вагинальным или эндоцервикальным. Никаких различий влияния пути введения на другие показатели не выявлено в нескольких контролируемых клинических испытаниях, но объем выборок был слишком мал для обнаружения небольших отклонений показателей. Вагинальное и эндоцервикальное введение ПГЕ₂ в виде геля является современным методом выбора. Оба эти вида, по-видимому, одинаково эффективны. В настоящее время нет достаточных оснований для предпочтения какого-либо из этих двух путей введения препарата, однако следует учитывать используемые дозы препарата при выборе способа введения (М. Энкин и соавт., 1999).

Конечно, при рассмотрении этой проблемы особый интерес представляют исследования по сравнительной эффективности перорального и вагинального способов введения мизопростола. Так, Shetty и соавт. (2001) сравнили эффективность эквивалентных доз

мизопростола при пероральном и вагинальном способах их введения с целью индукции родов, при доношенной беременности в рандомизированном контролируемом исследовании, но без применения двойного слепого опыта. У 245 беременных по медицинским или акушерским показаниям проводилась индукция родов с незрелой шейкой. При этом беременные получали 50 мкг мизопростола перорально или вагинально через 4 ч применением максимально 5 доз мизопростола. Главная цель исследования состояла в том, чтобы оценить интервал с момента индукции до вагинального родоразрешения. При этом также оценивался способ родоразрешения, частота внутривенной инфузии окситоцина в родах, анальгетики, требуемые для уменьшения болей, неонатальные исходы, опрос пациенток о приемлемости метода.

В результате проведенного исследования было установлено, что среднее время от индукции до вагинальных родов было существенно короче при вагинальном введении мизопростола по сравнению с его пероральным приемом — 17,8 ч против 27,9 ч; среднее различие составило 10,1 ч, 95% доверительный интервал составил 5,8–14,4. Существенно отметить, что большинство беременных были родоразрешены в первые 24 ч (80 против 46,3%); относительный риск был 1,7, 95% доверительные интервалы — 1,3–2,1. Отмечено уменьшение назначения количества внутривенных инфузий окситоцина с целью лечения слабости родовой деятельности (39 против 58,2%; относительный риск 0,67, и 95% доверительный интервал составил 0,5–0,9) в группе с вагинальным введением мизопростола. Не выявлено различий в способе родоразрешения, количестве анальгетиков или неонатальных исходов в обеих группах. Отмечена более высокая частота маточных гиперстимуляций при вагинальном введении мизопростола (4,9 против 0,8%, относительный риск составил 6,95%, и 95% доверительные интервалы были 0,07–0,48,7), а также большая частота операции кесарева сечения в этой группе из-за дистресса плода (13 против 2,4%, относительный риск составил 5,3, и 95% доверительный интервал был в пределах 1,6–17,7), хотя общее количество оперативных вмешательств было схожим в обеих группах.

Таким образом, можно прийти к заключению, что при вагинальном использовании мизопростола достигается более быстрое введение в роды, чем при пероральном применении мизопростола в эквивалентной дозе. Однако более часто отмечается гиперстимуляция матки и выше частота оперативного родоразрешения из-за

дистресса плода в группе с вагинальным применением мизопростола, что может указывать на более предпочтительный способ введения мизопростола — пероральный. Наши данные также подтверждают высокую эффективность (100%) при применении перорального способа введения мизопростола в дозе 200 мкг (В. В. Абрамченко, О. В. Голубева, 2000, 2001). Необходимы масштабные исследования для выявления оптимальной пероральной дозы, что в комбинации обеспечивает два момента — эффективность и безопасность. В. В. Абрамченко и соавт. (2001) проводилась индукция родов мизопростолом (сайтотеком). Из 59 случаев использования мизопростола 48 женщин были первородящими (из них 30 первобеременные, 18 — повторно-беременные), 11 пациенток были повторнородящими. Мизопростол перорально применялся в дозе 200 мкг вместе с пищей в 31 случае, вагинально — однократное введение в 16 случаях, и многократное вагинальное введение по 50 мкг с интервалом в 3 ч у 12 женщин. В результате проведенных исследований при использовании мизопростола регулярные схватки развились менее чем через 2 ч после введения препарата в 33 случаях, более чем через 2 ч — в 22 случаях. Продолжительность родов при применении мизопростола у первородящих составила $6,72 \pm 0,3$ ч, у повторнородящих — $4,2 \pm 0,3$ ч. Роды через естественные родовые пути произошли у 54 беременных. Кесарево сечение было произведено у 5 рожениц, при этом показаниями для операции кесарева сечения явились отсутствие эффекта от родовозбуждения при двойне, клиническое несоответствие между размерами головки и таза матери, слабость родовой деятельности при начавшейся гипоксии у плода — у 2 рожениц, и при крупном плоде — у 1 женщины.

Преждевременное излитие вод наблюдалось у 15 беременных, раннее излитие вод — у 16, своевременное излитие вод было у 27 женщин. Излитие околоплодных вод до приема мизопростола отмечено у 14 пациенток, менее 2 ч безводного промежутка было у 5, более двух часов — у 29 пациенток. Амниотомия произведена с целью родовозбуждения после введения препарата у 10 женщин. Оценка по шкале Апгар 8 баллов была у 38, 7 баллов — у 17 и 6 баллов — у 3 детей (два при операции кесарева сечения, у одного ребенка выявлена гипотрофия плода). Наши исследования показали, что общая продолжительность родов при применении мизопростола с целью индукции родов оказалась существенно меньше, чем при подготовке к индукции родов по обычной схеме или простаглан-

дином Е₂. Установлено, что при индукции родов мизопростолом отмечено уменьшение частоты несвоевременного излития вод. Изучение состояния новорожденных по шкале Апгар показало, что мизопростол не оказывает отрицательного влияния на плод и новорожденного ребенка. Применение мизопростола приводило к развитию регулярных схваток с последующим достижением родовозбуждающего эффекта, к снижению общей продолжительности родов и несвоевременного излития околоплодных вод.

В рандомизированном исследовании Kwon и соавт. (2001) также произведено сравнение эффективности перорального и вагинального введения мизопростола с целью индукции родов при доношенной беременности. У 167 беременных назначался мизопростол в дозе 50 мкг перорально или вагинально каждые 6 ч до тех пор, пока шейка матки не становилась зрелой, что позволяло осуществить амниотомию, или до спонтанного излития околоплодных вод или появления спонтанной родовой деятельности.

Установлено, что средний временной интервал индукция — роды был существенно короче при вагинальном введении мизопростола (15,7 ч с колебаниями в пределах от 4,3 ч до 55,7 ч), а при пероральном применении мизопростола интервал индукция — роды составил 23,0 ч (с колебаниями от 3,2 до 141,7 ч, $p = 0,0013$). Среднее количество доз мизопростола также было существенно меньше при вагинальном введении мизопростола, в среднем 1 доза (с колебаниями от 1 до 3 доз), по сравнению с пероральным применением мизопростола — в среднем 2 дозы (с колебаниями от 1 до 8 доз, $p < 0,0001$). Авторами проведен также анализ исхода родов отдельно для первородящих и повторнородящих и выявлены существенные различия в этих группах женщин. В то же время не выявлено различий между двумя способами введения мизопростола, несмотря на частоту гиперстимуляции или неонатальной асфиксии новорожденных. Имелась более высокая частота операции кесарева сечения в группе женщин с вагинальным введением мизопростола, однако это различие не было статистически достоверным.

Таким образом, индукция родов с применением вагинального мизопростола в дозе 50 мкг приводила к укорочению временного интервала индукция — роды. В то же время, справедливости ради, следует отметить, что вагинальное назначение мизопростола может быть связано с более высокой частотой операции кесарева сечения по сравнению с пероральным приемом мизопростола. Эти данные

подтверждаются результатами системного обзора Hofmeur и соавт. (2000), Lerda и соавт. (2001) о применении мизопростала для индукции родов и созревания шейки матки при пероральном и вагинальном введении мизопростала. Аналогичное исследование по сравнению перорального и вагинального введения мизопростала мы находим в работе Wing и соавт. (2000).

Авторы сравнили назначение перорального мизопростала в более высокой дозе — 100 мкг — с вагинальным введением мизопростала в дозе 25 мкг для созревания и индукции родов. 336 рандомизированных женщин с незрелой шейкой матки получали 100 мкг мизопростала перорально или 25 мкг вагинально в течение 24 ч каждые 4 ч. Назначение внутривенной инфузии окситоцина производилось в стандартных условиях. Установлено, что 31% женщин при пероральном применении мизопростала и 50% женщин при вагинальном введении мизопростала были родоразрешены на протяжении 24 ч с момента начала индукции родов. В результате, среди 234 женщин, из которых 121 женщина получала препарат перорально и 113 женщин — вагинально, средний временной интервал индукция — роды составил 1240 ± 845 мин при пероральном применении мизопростала и 1382 ± 802 мин при вагинальном введении мизопростала ($p = 0,06$).

Существенно отметить, что большее количество женщин, получавших перорально мизопростол, были родоразрешены через естественные родовые пути, по сравнению с вагинальным введением мизопростала (74 против 54, $p = 0,14$), относительный риск составил 1,14 (при 95% достоверности в пределах от 0,92 до 1,40). Значительное количество — 106 (87,6%) женщин, которые получали перорально мизопростол в дозе 100 мкг, были родоразрешены через естественные родовые пути ($p = 0,07$). Внутривенная инфузия окситоцина применялась у 60 (49,6%) женщин при пероральном назначении препарата и у 59 (52,2%) женщин при вагинальном введении мизопростала ($p = 0,69$). Большинство беременных в группе с пероральным назначением мизопростала имели тахисистолию (частые маточные сокращения) (9 против 2 женщин, $p = 0,06$), а также гипертонус и гиперстимуляцию. Частота интранатальных осложнений для матери и плода и исходы родов были схожими между двумя группами женщин. Таким образом, пероральное применение мизопростала в дозе 100 мкг и вагинальное введение мизопростала в дозе 25 мкг были схожими по эффективности как для созревания

шейки матки, так и индукции родов. Важно подчеркнуть, что пероральное назначение мизопростола было связано с тенденцией увеличения частоты родов через естественные родовые пути и больше наблюдалось случаев маточной тахисистолии. Эти данные совпадают с нашими исследованиями об эффективности перорального применения мизопростола: с повышением дозы возрастает частота вагинальных родов. По нашим наблюдениям (В. В. Абрамченко и соавт., 2001), при дозе сайтотека 200 мкг перорально достигнут 100% эффект подготовки к индукции родов, а по данным Wing и соавт. (2000), при пероральном назначении 100 мкг (вдвое меньшей дозы мизопростола) эффект индукции родов и родоразрешение через естественные родовые пути составил 87,6%.

В то же время имеются данные о том, что индукция родов с вагинальным введением 200 мкг мизопростола может приводить к быстрым родам и повышению частоты патологической кровопотери в последовом и раннем послеродовом периодах. Так, Zhonghua и соавт. (2000) указывают, что предельно допустимая доза мизопростола при вагинальном введении еще не установлена. Наиболее популярными дозами введения вагинально мизопростола являются дозы 25, 50 и 100 мкг. Однако нет сообщений о возможности применения вагинально высоких доз (200 мкг) мизопростола и сопутствующих опасностях. Авторы представили данные о первородящих при доношенной беременности, которым осуществлялось введение вагинально мизопростола в дозе 200 мкг с целью индукции родов. Авторами отмечены быстрые роды с травматизацией мягких родовых путей (в области истмуса, шейки матки и влагалища), наличием последовых и ранних послеродовых кровотечений и даже развитием ДВС-синдрома, в связи с чем возникла необходимость производства гистерэктомии. В данном случае при осмотре послеродовой матки отмечены повреждения в области истмуса и внутреннего зева. Это редкое осложнение показывает возможную опасность высокой дозы мизопростола (200 мкг) при его вагинальном введении для индукции родов.

В другой работе Wing и соавт. (2000) сделана попытка в рандомизированном контролируемом исследовании применять *мифепристон* и в последующем мизопростол с целью индукции родов при начинающемся перенашивании, а также и созревания шейки матки. Эти данные сравнили с группой плацебо. У 180 рандомизированных женщин при незрелой шейке матки назначался мифепристон в дозе

200 мг или плацебо и проводилось тщательное наблюдение в течение 24 ч. Затем назначался вагинально мизопростол в дозе 25 мкг каждые 4 ч или внутривенная инфузия окситоцина. В течение 48 ч родоразрешились 80% женщин, получивших мифепристон и 60% в группе плацебо. Среди 180 пациенток 97 получали мифепристон и 83 — плацебо. Средний временной интервал индукция — роды составил 2209 ± 698 мин для мифепристона и 2671 ± 884 мин в группе плацебо ($p < 0,001$). 12 (13,6%) женщин, получивших мифепристон, и 7 (10,8%) женщин в группе плацебо родоразрешены через естественные родовые пути в течение первых суток ($p = 0,60$). Спустя 24 ч средняя оценка состояния шейки матки по Бишопу составила 3 балла (от 0 до 11 баллов, $p = 0,51$). У 131 женщины потребовалось назначение мизопростола, при этом у 65 (67,0%) в группе с мифепристоном и у 66 (79,5%) в группе женщин с плацебо ($p = 0,06$). Средняя доза окситоцина в родах составила 871,5 милли единиц для группы с мифепристоном и 2021 милли единицу для группы с плацебо ($p = 0,02$). Следует отметить, что в общем 77 (87,5%) женщин, получивших мифепристон, и 46 (70,8%), получивших плацебо, родоразрешены вагинальным путем в течение 48 ч с момента введения препарата. Операция кесарева сечения произведена у 9 женщин в группе с мифепристоном и у 18 в группе с плацебо ($p = 0,02$). При этом отмечено больше отклонений от нормы в частоте сердечных сокращений у плода и наличии патологической маточной активности в группе с мифепристоном. В то же время не выявлено различий в неонатальных исходах. В заключение необходимо отметить, что мифепристон оказывает умеренный эффект на созревание шейки матки, когда вводится за 24 ч до начала индукции родов, при этом уменьшается необходимость в применении в последующем мизопростола и окситоцина по сравнению с группой плацебо. В. В. Абрамченко (1991) было изучено использование мифепристона с целью подготовки к родам в III триместре беременности в дозе 200 мг внутрь — 91,5% женщин в группе с мифепристоном родоразрешены через естественные родовые пути в течение 24–48 ч по сравнению с контрольной группой женщин.

В современных условиях важно использовать данные ультразвукового исследования, особенно с применением трансвагинального датчика как способа, предсказывающего успех индукции родов. Сочетание УЗИ и оценки состояния шейки матки по Бишопу является тонким индикатором успеха индукции родов и длительности родов

при сроках, равных или более 37 недель беременности. Ware, Raynor (2000) провели подобный анализ состояния шейки матки у 77 беременных женщин, что позволило предсказать успех индукции родов и вагинальные роды у 69% женщин. При длине шейки матки меньше 3 см имеет место более короткая продолжительность родов ($p < 0,001$), и в этом случае большой процент родов осуществляется через естественные родовые пути ($p < 0,001$). Оценка по Бишопу состояния шейки матки показывает, что при показателях больше 4 баллов отмечается более короткая продолжительность родов и увеличение количества родов через естественные родовые пути. Только длина шейки матки и паритет были независимыми предикторами способа родоразрешения. Длина шейки матки и оценка по Бишопу позволяют предсказать длительность родов и возможность вагинального родоразрешения.

Мизопростол и особенности сократительной деятельности матки

В центре внимания акушеров стоит оценка маточной активности при применении мизопростола в условиях физиологически протекающей беременности и у беременных высокого риска. Наблюдаемая тахисистолия при введении мизопростола связывается некоторыми авторами с кумулятивным эффектом мизопростола. В работе Akhan и соавт. (2000) была сделана попытка определить, связана ли маточная тахисистолия с кумулятивным эффектом мизопростола. Для подтверждения этой гипотезы авторы обследовали 90 пациенток, 45 из которых были с преэклампсией и 45 — без преэклампсии. У 6 из 43 женщин с преэклампсией был установлен HELLP-синдром. Все пациентки получали по 50 мкг мизопростола вагинально в область заднего свода влагалища с 4-часовым интервалом и максимальной дозой 3 раза (150 мкг).

В результате проведенных исследований у 86 женщин (по 2 женщины в группах не были оценены) показано, что количество таблеток мизопростола было существенно выше у пациенток с преэклампсией ($2,32 \pm 0,64$ против $1,81 \pm 0,76$ без преэклампсии, $p = 0,001$), в то время как количество родоразрешенных с применением одной таблетки было существенно ниже ($2/24$ с преэклампсией против $14/32$ без преэклампсии, $p = 0,006$, с относительным риском 0,116 и доверительными интервалами при 95% от 0,02 до 0,58). Хотя частота тахисистолии (полисистолии), т. е. с чрезмерно частыми маточными

сокращениями, иногда проявляющимися с плохой релаксацией матки между сокращениями, была различна между обеими группами (35% с преэклампсией против 16% без преэклампсии), это различие статистически не было достоверным ($p = 0,82$). По мнению авторов, относительная опасность индукции родов с преэклампсией приводит к необходимости использования большего количества таблеток мизопростала, а повышение частоты тахисистолии наступает вторично за счет кумулятивного эффекта вещества, что, по мнению авторов, подтверждает их гипотезу и доказывает наличие кумулятивного эффекта у мизопростала.

Предметом сравнительных исследований и оценки характера родов и маточной активности при пероральном приеме мизопростала, по сравнению с применением окситоцина при доношенной беременности и преждевременными излитием околоплодных вод, является работа Ngai и соавт. (2000). 80 беременных при доношенной беременности с преждевременным излитием вод получали перорально 100 мкг мизопростала каждые 4 часа — максимально 3 дозы (300 мкг мизопростала или 1,5 таблетки) или внутривенно окситоцин. Маточную активность сравнивали в обеих группах с применением внутриматочного датчика давления. Помимо сравнительной оценки маточной активности, а также интервала индукция — роды, определяли продолжительность родов, способ родоразрешения и неонатальные исходы. Авторами продемонстрировано, что оба вещества — окситоцин и мизопростол перорально — приводят к повышенной маточной активности в течение первого часа с момента начала индукции родов. При этом пик маточной активности достигается через 6–8 ч после перорального приема мизопростала со стойким устойчивым эффектом и через 8–10 ч после инфузии окситоцина с постоянным определением дозы вводимого вещества. Общая продолжительность родов существенно была уменьшена у первородящих, но не у повторнородящих с применением перорально мизопростала. Временной интервал индукция — роды, способ родоразрешения и перинатальные исходы были схожими в обеих группах. Таким образом, пероральный прием мизопростала в дозе 100 мкг с интервалом каждые 4 ч приводит к более раннему возникновению пика маточной активности по сравнению с окситоцином (6–8 ч против 8–10 ч). Пероральный прием мизопростала оказывается высокоэффективным, как и внутривенная инфузия окситоцина с целью индукции родов при доношенной беременности, осложненной преж-

девременным излитием околоплодных вод, но и существенно уменьшает общую продолжительность родов у первородящих.

Сравнение мизопростола с экстраамниальным введением физиологического раствора с окситоцином для индукции родов

В рандомизированном исследовании Buccellato и соавт. (2000) рассматривалась индукция родов с мизопростолом по сравнению с применением внутривенной инфузии окситоцина на физиологическом растворе. У 123 женщин индукция родов проводилась с помощью мизопростола, вводимого вагинально в дозе 50 мкг каждые 4 ч, или экстраамниальным введением окситоцина на физиологическом растворе. Определялся также временной интервал индукция — роды. Из 123 женщин 61 пациентка получала мизопростол и 62 — инфузию окситоцина. Среднее время от момента индукции родов и вагинального родоразрешения составило $15 \text{ ч} \pm \pm 5,0 \text{ ч}$ и $16,5 \pm 7,2 \text{ ч}$ для экстраамниального введения окситоцина и вагинального введения мизопростола (различие не достоверно). Частота операции кесарева сечения также существенно не различалась между группами (32,8 и 19,4% соответственно). Оба метода индукции родов были равны по эффективности, а также исходам для матери и новорожденного ребенка.

В этой связи необходимо подчеркнуть, что инфузии с окситоцином в течение длительного периода времени (как это обычно бывает в случае, если препарат назначается для ускорения созревания шейки) являются неприятными, ограничивающими подвижность женщины и при назначении в больших дозах ведущими к водной интоксикации. Назначение окситоцина для ускорения созревания шейки матки (а не для индукции родов!) не дает никаких благоприятных результатов и должно быть отменено в практике (М. Энкин и соавт., 1999).

Если возникает необходимость индуцировать роды при «незрелой» шейке, тогда применяемый метод должен не только увеличивать готовность шейки, но и повышать вероятность завершения спонтанных вагинальных родов здоровым ребенком в течение приемлемого периода времени и сопровождаться минимальными неудобствами и дискомфортом для матери. Из всех применяемых в настоящее время способов только простагландины в какой-то мере удовлетворяют этим требованиям. В то же время, внутривенная

инфузия окситоцина, пожалуй, относится к наиболее распространенному способу индукции родов, особенно в комбинации с амниотомией.

Влияние pH вагины на эффект мизопростала для созревания шейки матки и индукции родов

Как известно, у здоровых женщин детородного возраста влагалищная среда кислая, pH соответствует 4,0–4,2; колебание pH влагалищной среды находится в пределах 3,8–5,0.

Поддержание кислотности влагалищного содержимого обеспечивается распадом гликогена до молочной кислоты. Молочная кислота является основным, но не единственным фактором, определяющим кислотность влагалищного содержимого.

Влияние вагинального pH на эффективность мизопростала в отношении созревания шейки матки и индукции родов изучены в работах Ramsey и соавт. (2000), а также Gunalp, Bildirici (200). В исследовании Ramsey и соавт. у 37 беременных с незрелой шейкой матки были показания для индукции родов. Оценивались цервик-вагинальный pH и состояние шейки матки по Бишопу. Все беременные получали 50 мкг мизопростала вагинально каждые 6 ч в течение 12 ч. После начальной преиндукции в течение 12 ч беременным, которые не вступили в активную фазу родов за это время, назначался стандартно внутривенно окситоцин с целью индукции родов.

В результате проведенных исследований средняя начальная величина pH составила $4,8 \pm 0,5$ (с колебаниями от 3,5 до 7,0). Не выявлено достоверных различий между низким pH (меньше или равным 4,5) по сравнению с pH выше 4,5, несмотря на возраст, паритет и оценку состояния шейки матки по Бишопу. Идентичные оценке по Бишопу, изменения шейки матки не выявили различий во временном интервале преиндукции (5,6 ч против 4,9 ч), а также во времени активных родов (16,3 ч против 17,1 ч), времени, необходимом для полного раскрытия маточного зева (20 ч против 19,9 ч), и общей продолжительности родов (21,0 ч против 21,6 ч). Эти показатели существенно не различались в группах между низкой и высокой pH. Не выявлено также различий между величинами pH и оценкой шейки матки по Бишопу, а также по времени активных родов и времени,

необходимом для полного раскрытия маточного зева, и времени родоразрешения. Таким образом, эти данные указывают, что рН вагины не влияет на эффективность вагинально введенного мизопростола с целью созревания шейки матки и индукции родов.

Аналогичное исследование было проведено Gunalp, Bildirici (2000) у 103 беременных с целью оценки влияния величины рН вагины на эффективность мизопростола с целью индукции родов. У 65 пациенток рН вагины был меньше 5,0, и у 38 женщин рН вагины оказался выше или равным 5,0. Все пациентки получали вагинально мизопростол в дозе 50 мкг каждые 4 ч, максимально — 3 дозы (150 мкг). Установлено, что средний временной интервал индукция — роды был короче и требовалось меньшее количество окситоцина при низком рН влагалищного содержимого. В то же время не выявлено различий в частоте операции кесарева сечения, исходов родов для матери и новорожденного ребенка. Авторы полагают, что рН влагалищного содержимого может оказывать влияние на фармадинамику вагинально введенного мизопростола и тем самым приводит к изменению времени интервала с момента индукции родов до момента родоразрешения.

Материнская смертность после использования мизопростола

Daisley (2000) описал 3 случая материнской смертности после использования мизопростола. Так, в частности, в 2 случаях мизопростол использовался в производстве операции нелегального аборта, и в 3-м случае отмечен разрыв матки после использования мизопростола с целью индукции родов. Поэтому нужны рекомендации по его безопасному применению в акушерской практике.

Разрыв матки после операции кесарева сечения в условиях применения мизопростола

В работе Gherman и соавт. (2000) сделана попытка уточнить связь между вагинально введенным мизопростолом и разрывом матки, связанным с вагинальными родами после операции кесарева сечения. Авторы указывают на все возрастающий интерес применения вагинально введенного мизопростола для индукции родов

у беременных с незрелой шейкой матки. Почти все исследования исключают случаи с рубцом на матке после кесарева сечения, и поэтому в специальной литературе имеется очень мало информации о применении мизопростала у беременных с рубцом на матке (Daskalakis et al., 2001). Авторы сообщили об успешном применении вагинально мизопростала в дозе 25 мкг у пациентки с двумя рубцами на матке в нижнем сегменте. К этому надо добавить, что в работе Hill и соавт. (2000) была проведена оценка за 2 года частоты разрыва матки и угрожающего разрыва матки, связанной с вагинальным применением мизопростала с целью индукции родов или созревания шейки матки у беременных с рубцом на матке после операции кесарева сечения. В результате было показано, что угрожающий разрыв матки отмечен у 1 женщины, и у 3 беременных с рубцом на матке из 48 женщин был отмечен разрыв матки при использовании мизопростала в дозе 50 мкг вагинально. В то же время 1 разрыв матки из 89 наблюдений отмечен при применении окситоцина с целью индукции родов и ни одного разрыва матки из 24 случаев, когда женщины получали ПГЕ₂ для созревания шейки матки. Авторы полагают, что вагинальное применение мизопростала у беременных с рубцом на матке показывает связь с повышением частоты разрывов матки у пациенток, чьи предыдущие роды закончились операцией кесарева сечения.

Mathews и соавт. (2000) приводят случай разрыва матки у повторнородящей, у которой применялся мизопростол перорально с целью индукции родов. Повторнородящая страдала сахарным диабетом и мягкой формой артериальной гипертензии. Беременная получила 4 дозы мизопростала по 100 мкг с интервалом 3 ч для индукции родов при доношенной беременности. Роды через естественные родовые пути произошли через 1 ч после 4-й дозы перорального мизопростала. Спустя 3 ч после родов отмечено обильное кровотечение, установлен диагноз разрыва матки слева сбоку, произведена гистерэктомия и гемотрансфузия.

Эти работы указывают, что применение перорально или вагинально мизопростала у беременных с рубцом на матке после операции кесарева сечения требует большой осторожности и мониторинга за состоянием плода и маточной активностью, а также подбора соответствующих доз мизопростала и длительности их введения.

Тератогенность и эмбриотоксичность мизопростола

В единичных работах изучено пренатальное воздействие мизопростола (Vargas et al., 2000). Авторы указывают на возможность развития пороков конечностей. Особое внимание обращено на возможность сосудистых поражений. Так, авторы проанализировали 93 случая с мизопростолом и 279 случаев в контроле из 8 перинатальных центров. Пренатальная экспозиция с мизопростолом была идентифицирована у 32 новорожденных с сосудистыми дефектами (34,4%) по сравнению только с 12 (4,3%) в контрольной группе ($p < 0,0001$). Эти данные указывают, что пренатальное воздействие мизопростола связано с появлением сосудистых дефектов у новорожденных. По данным О. И. Карпова, А. А. Зайцева (1998), мизопростол тератогенным эффектом не обладает. Эти данные находят подтверждение в работе Orioli, Castilla (2000), которые проанализировали 15 врожденных пороков развития плода в группе пациенток, которые получали мизопростол. Авторы не выявили различий в экспозиции между пороками (34/4673) и без пороков развития (23/4980) новорожденных детей. Таким образом, эта эпидемиологическая оценка тератогенности мизопростола на большом количестве наблюдений не выявила различий. В то же время в работе Coelho и соавт. (2000) из Бразилии указывается на эмбриотоксичность мизопростола при анализе 15 пациенток. Установлено, что были задержка развития плода, недоразвитие костей, в частности короткая стопа, билатеральная гипоплазия или атрофия мышц ног, неврологическое повреждение. Из 15 наблюдений в 1 случае имели место спинальные повреждения, которые привели к нарушению функции мочевого пузыря и кишечника. Отмечались отклонения при записи электромиограммы. Матери этих эмбрионов получали в I триместре беременности от 400 мкг до 4 800 мкг мизопростола перорально или вагинально при сроках 8–12 недель беременности. Эти данные, по мнению авторов, указывают на эмбриотоксичность мизопростола при его использовании в I триместре беременности.

Глава 16

Сравнительная эффективность мизопростола и простагландина E₂ для созревания шейки матки и индукции родов

В. В. Абрамченко и соавт. (2001) проведена сравнительная оценка эффективности подготовки к родам простагландинами серии E₁ и E₂.

Простагландин E₂ применяли у 70 первородящих и 20 повторно-родящих (срок беременности — $40,2 \pm 1,1$ недели) в дозе 1 мг интравагинально. Аналог ПГЕ₁ — мизопростол применили у 59 беременных: 48 женщин были первородящими (из них 30 первобеременные, 18 — повторнобеременные), 11 женщин составили группу повторно-родящих. Мизопростол применялся перорально вместе с пищей в дозе 200 мкг в 31 случае, вагинально — однократное применение в дозе 50 мкг в 16 случаях, многократное — 50 мкг с интервалом 3 часа в 12 наблюдениях (максимальное количество доз не превышало 5–7).

В результате проведенных исследований установлено, что при применении ПГЕ₂ у 57 беременных с эффективным родовозбуждением регулярные схватки начались через $12,8 \pm 1,1$ ч; у беременных с прелиминарным периодом и незрелой шейкой матки — в среднем через 15,03 ч. При введении мизопростола регулярные схватки развились менее чем через 2 часа в 33 случаях и более чем через 2 ч — в 22 наблюдениях.

Длительность родов при подготовке беременных ПГЕ₂ у первородящих составила $9,55 \pm 0,56$, у повторнородящих — $6,2 \pm 0,66$.

Продолжительность родов при применении мизопростола у первородящих составила $6,72 \pm 0,3$ ч, у повторнородящих — $4,2 \pm 0,3$ ч.

В результате продемонстрировано, что применяемая нами схема дозировки мизопростола как перорально, так и вагинально уменьша-

ет длительность родов как у первородящих, так и у повторнородящих, относительно группы сравнения. Продолжительность родов при применении мизопростола значительно меньше, чем при подготовке к родам по обычной схеме или с ПГЕ₂-гелем. Таким образом, применение простагландинов серии Е приводило к развитию регулярных схваток, укорочению общей продолжительности родов.

Мизопростол оказался более эффективным, чем вагинальное применение ПГЕ₂-геля. Мизопростол оказывает родовозбуждающий эффект в более короткое время. Продолжительность родов в этих случаях также существенно короче. В. В. Абрамченко и соавт. (2001) применили мизопростол с целью регуляции родовой деятельности у 59 рожениц. В результате применения мизопростола в дозе 50 мкг каждые 3 часа (максимально 3 дозы) роды через естественные родовые пути произошли у 54 женщин. Операция кесарева сечения производилась у 5 женщин по следующим показаниям: отсутствие эффекта от родовозбуждения при двойне — у 1 женщины, клиническое несоответствие размеров головки плода и таза матери — у 1 женщины, слабость родовой деятельности в сочетании с начавшейся гипоксией плода — у 2 женщин и наличие крупного плода — в 1 наблюдении. Преждевременное излитие вод отмечено у 15 женщин, раннее излитие вод — у 16 пациенток, своевременное — у 27 женщин. При этом излитие вод до приема мизопростола отмечено у 14 женщин, менее чем через 2 ч с момента введения мизопростола — у 5 женщин и более двух часов — у 29 женщин.

Оценка состояния детей по шкале Апгар 8 баллов была у 38 детей, 7 баллов — у 17 детей и 6 баллов — у 3 детей (у двух из них при операции кесарева сечения, при этом у одного ребенка выявлена гипотрофия).

Таким образом, применение мизопростола по разработанной нами методике уменьшает общую продолжительность родов у первородящих до $6,72 \pm 0,3$ ч, и у повторнородящих до $4,2 \pm 0,3$ ч. При применении мизопростола происходит снижение частоты несвоевременного излития околоплодных вод.

По данным Wilson (2000), использование мизопростола для индукции родов в США началось с 1993 года. Современная медицинская литература содержит ряд данных по использованию мизопростола, который, однако, не санкционирован Американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами — FDA. Эти данные показывают, что мизопростол является

эффективным или даже более эффективным в индукции родов, чем окситоцин или ПГЕ₂. Автор рассматривает также роль акушерки или медицинской сестры, которая должна понимать физиологию простагландинов и особенности ведения родов в условиях применения мизопростола. При этом эффективность мизопростола средним медицинским персоналом часто осуществляется без соответствующего протокола.

Сравнение эффективности вагинально примененного мизопростола и цервикального динопростона для созревания шейки матки и индукции (сайтотек и препидил соответственно)

У 61 беременной с незрелой шейкой матки с оценкой по шкале Бишопа 4 балла применялись таблетки мизопростола в дозе 50 мкг вагинально или интрацервикальный гель (препидил). При этом у 18 (56%) беременных с мизопростолом и у 5 (17%) с ПГЕ₂ (препидил) созревание шейки матки было достигнуто в течение 12 ч ($p = 0,007$). Для созревания шейки матки обычно необходимо несколько доз мизопростола, а временной интервал индукция — роды был существенно короче в группе беременных с мизопростолом, вводимым вагинально. Кроме того, у 16 (50%) пациенток требовалось в дальнейшем внутривенная инфузия окситоцина, а в группе с ПГЕ₂ (препидил) у 26 (90%) беременных также требовалось применение в родах окситоцина ($p = 0,008$). В то же время нет существенных различий в способе родоразрешения или неонатальных исходов между двумя группами женщин. Таким образом, вагинальное применение мизопростола является более эффективным методом для созревания шейки матки по сравнению с цервикальным динопростонем (препидилом) (Neiger, Greaves, 2001).

Учитывая сложность проведения сравнительных рандомизированных исследований по применению однократной дозы 50 мкг мизопростола и 3 мг динопростона с целью созревания шейки матки (преиндукции к родам) при доношенной беременности, а также с целью индукции родов при незрелой шейке матки, Chaoenkul, Sripramote (2000) у 143 беременных при сроках, равных 37 неделям или выше, при наличии показаний для прерывания беременности вводили 50 мкг мизопростола или 3 мг динопростона вагинально.

Через 24, после применения простагландинов, в обеих группах применялся при необходимости окситоцин для усиления маточной активности. Через 24 ч производилась оценка состояния шейки матки по Бишопу. Авторы оценивали также количество патологических маточных сокращений и частоту вагинальных родов в течение 24 ч и 48 ч с момента введения простагландинов. В результате проведенных исследований установлено, что изменения в оценке состояния шейки матки в течение первых 24 ч с момента введения мизопростола были выше в группе беременных с мизопростолом по сравнению с динопростоном (6,5 против 5,5 балла с 95% доверительными интервалами от 0,04 до 2,1, $p = 0,042$), что, по мнению авторов, не является клинически важным обстоятельством.

Отмечена более высокая частота гиперстимуляции при применении мизопростола (6,9 против 0%) во время 8 ч процесса созревания шейки матки. И несмотря на то что данное различие статистически не достоверно ($p = 0,058$), это, по мнению авторов, является клинически важным обстоятельством.

Сравнение частоты вагинальных родов между мизопростолом и динопростомом, а также частоты родоразрешения в течение первых 24 ч было соответственно 46,3 против 35,7% ($p > 0,05$). Не выявлено существенных различий во временном интервале индукция — родоразрешение и в исходах для детей в обеих группах. Таким образом, эффективность однократной дозы мизопростола 50 мкг вагинально не отличается от 3 мг динопростола, применяемых с целью созревания шейки матки. В то же время выше частота гиперстимуляции в группе с мизопростолом, хотя имеется недостаточное количество наблюдений для окончательного суждения. Необходим также при применении мизопростола мониторинг маточной активности и сердцебиения плода — кардиотокография.

Katz и соавт. (2000) использовали мизопростол для созревания шейки матки и индукции родов. За более чем 13-месячный период было проведено 470 индукций родов, и для 455 пациенток эти методы были приемлемы. При этом 245 пациенток (56%) получали мизопростол для созревания шейки матки и 144 (32%) получали динопростон (ПГЕ₂).

Установлено, что в группе женщин с мизопростолом среднее время от начала маточных сокращений до момента родоразрешения составило 7 ч 30 мин. Роды через естественные родовые пути были в 85% случаев, при этом спонтанные роды были в 38% случаев.

Гиперстимуляция маточных сокращений отмечена в 4 случаях (1,6%) и быстрые роды у 7 (3%) женщин. Все новорожденные дети родились в хорошем состоянии. Лишь 1 новорожденный ребенок имел оценку по шкале Апгар через 5 мин менее 7 баллов. У 33 (13%) женщин отмечено появление мекония в околоплодных водах, однако без аспирации мекония у новорожденных. 23 женщины были с рубцом на матке после операции кесарева сечения, они также получали мизопростол и все были родоразрешены через естественные родовые пути. Эти данные указывают на высокую эффективность и безопасность мизопроста с целью созревания шейки матки и также отдельно с целью индукции родов.

В рандомизированном исследовании Bartha и соавт. (2000) проведен сравнительный анализ перорального приема мизопроста и интрацервикального введения динопростона для созревания и индукции родов. С этой целью у 200 беременных сравнивали эффективность, безопасность и толерантность перорального мизопроста по сравнению с интрацервикальным введением динопростона для созревания и индукции родов. Авторы назначали 200 мкг мизопроста перорально или 0,5 мг динопростона интрацервикально каждые 6 ч — с максимальным количеством доз, равным 4.

Установлено, что временной интервал от момента введения препарата до активной фазы родов составил 11,1 ч (с колебаниями от 7 до 24 ч) против 15,8 ч (с колебаниями от 7,5 до 29,62 ч, $p = 0,01$). Временной интервал до момента родоразрешения составил 14,04 ч (с колебаниями от 8,42 до 27,61 ч) против 20,2 ч (с колебаниями от 16,7 до 32,8 ч, $p = 0,01$).

Кроме того, проанализирован временной интервал с момента введения простагландинов до разрыва плодного пузыря, который составил 10,0 ч (с колебаниями от 4,95 до 24,7 ч) против 15,6 ч (с колебаниями от 8,2 до 29,2 ч, $p = 0,0003$). Эти данные указывают, что показатели были существенно меньше в группе с мизопростом. Потребность в назначении окситоцина была соответственно 68 и 52%, $p = 0,03$). Частота операции кесарева сечения из-за неудачи индукции родов была соответственно 9 и 1% ($p = 0,01$), т. е. была выше в динопростоновой группе. Авторы заключают, что однократная доза 200 мкг перорально назначенного мизопроста была более эффективной для созревания шейки матки и индукции родов, чем применение 0,5 мг динопростона интрацервикально каждые 6 ч (максимально — 4 дозы). Эти данные согласуются с нашими наблю-

дениями также при введении 200 мкг мизопростола перорально вместе с пищей при 100% эффекте созревания шейки матки и индукции родов (В. В. Абрамченко и соавт., 2000).

Имеются единичные рандомизированные проспективные исследования о применении мизопростола и динопростона для индукции родов. Belfrage и соавт. (2000) сообщили, что мизопростол более эффективен для индукции родов, чем стандартно применяемые другие простагландины в акушерской практике, в частности динопростон (PGE_2) после вагинального применения.

Важным аспектом является изучение возможности гиперстимуляции матки и безопасности для плода. Авторы у 210 пациенток при сроке беременности 36 недель и более при наличии одноплодной беременности с незрелой шейкой матки и целым плодным пузырем применяли мизопростол каждые 6 ч в дозе 50 мкг или динопростон в дозе 0,5 мг интрацервикально каждые 12 ч, максимально в течение 24 ч с целью индукции родов.

Установлено, что время индукция — роды было короче как у первородящих, так и повторнородящих после применения мизопростола, по сравнению с динопростонем. Не менее очевидно и то, что неудачи индукции родов были больше после применения динопростона, чем после применения мизопростола. В то же время не выявлено различий в состоянии новорожденных, оценке детей по шкале Апгар, актуальной рН в пупочных сосудах, направлении детей в отделение неонатологии, даже в тех случаях, когда было отмечено больше операций в связи с гипоксией плода после применения мизопростола, чем динопростона. Не обнаружено существенных различий в частоте гиперстимуляции матки между обеими группами. Таким образом, можно заключить, что мизопростол в используемых дозах более эффективен, очевидно, для индукции родов у пациенток с незрелой шейкой матки. Кроме того, низкая себестоимость и легкость введения мизопростола делают этот препарат альтернативой для индукции родов. Удивительно, но факт, что производители этого препарата проявляют мало интереса для использования мизопростола с целью индукции родов и созревания шейки матки (преиндукции). Такого же рода исследования приведены и в других работах (Nunes et al., 1999). Авторы у 189 беременных сравнили вагинальное введение мизопростола и динопростона для созревания шейки матки и индукции родов. Продемонстрировано, что временной интервал от применения начальной дозы мизопростола до начала активной фазы родов составил $9,8 \pm 5,8$ ч и $14,2 \pm 10,2$ ч

($p < 0,01$), а временной интервал от применения начальной дозы до момента родоразрешения составил $15,3 \pm 9,8$ ч и $19,1 \pm 13,2$ ч ($p = 0,027$) с мизопростолом и динопростом соответственно.

Не выявлено различий в оценке состояния шейки матки по Бишопу, частоте операции кесарева сечения, частоте тахисистолии маточных сокращений, гиперсистолии (полисистолии) маточных сокращений и гиперстимуляции матки. Не выявлено побочных эффектов у матери и новорожденного ребенка. Таким образом, вагинальное введение мизопростола является более эффективным по сравнению с вагинальным введением динопростола с целью индукции родов у пациенток низкого риска при доношенной беременности и незрелой шейке матки.

Сравнительная оценка эффективности мизопростола, окситоцина, ПГЕ₂-геля и катетера Фолея с целью созревания шейки матки (преиндукции) и индукции родов

Здесь уместно напомнить исследование Greybush и соавт. (2001), в котором проведена сравнительная оценка созревания шейки матки/преиндукции различными методами: вагинальное введение мизопростола, интрацервикальное введение катетера Фолея или инстилляция ПГЕ₂-геля и введение катетера Фолея. Проводилась оценка по Бишопу шейки матки (меньше или равная 5 баллам). Из 205 пациенток у 65 применяли мизопростол, у 71 — введение катетера Фолея и у 69 — введение ПГЕ₂-геля и катетера Фолея. Авторами не выявлено различий между группами в показателях к родоразрешению, состоянию матери, а также различий данных ультразвукового исследования, применяемых веществ в родах, общей продолжительности родов, способа родоразрешения, частоты послеродовых осложнений или неонатальных исходов. В группе пациенток с мизопростолом выявлена высокая частота маточной тахисистолии и меньшая частота применения окситоцина по сравнению с группами с введением катетера Фолея и ПГЕ₂-геля. В то же время существенно отметить, что высокая частота маточной тахисистолии не повышает частоту операции кесарева сечения. Одновременно следует сказать, что высокая частота необходимости внутривенной инфузии окситоцина в группах с применением катетера Фолея и ПГЕ₂-геля не

увеличивает временного интервала времени родоразрешения. Не выявлено повышения эффективности при добавлении к вагинальному или интрацервикальному введению ПГЕ₂-геля с интрацервикальным введением катетера Фолея (баллон). Показано, что мизопростол и введение катетера Фолея продемонстрировали схожую эффективность и безопасность в отношении созревания шейки матки. В этой связи необходимо остановить наше внимание на рандомизированном сравнении перорального мизопростола и катетера Фолея и окситоцина с целью индукции родов. Abramović и соавт. (1999) обследовали 200 пациенток с оценкой состояния шейки матки по Бишопу меньше или равной 5 баллам. Пациентки получали перорально мизопростол или цервикальное введение катетера Фолея в сочетании с окситоцином. Пациенткам назначали перорально 50 мкг мизопростола каждые 4 ч с максимальным количеством доз, равным 6, до получения эффекта адекватной родовой деятельности. При применении сочетания катетера Фолея и окситоцина последний вводился до максимальной дозы 36 милли/ед.

В результате проведенных исследований было показано, что у многорожавших процент родов в течение 24 ч и среднее время индукция — роды были схожими в обеих группах. В то же время у первородящих на протяжении 24 ч процент родов был существенно меньше с мизопростолом (53,4 против 82,5%, $p < 0,001$) и среднее время индукция — роды было больше (23,3 ч против 17,2 ч, $p < 0,01$) в группе с мизопростолом. Не замечено различий в частоте выявления примеси мекония в водах, частоте хориоамнионита, низких оценках состояния детей по шкале Апгар и частоте операции кесарева сечения. Частота гиперстимуляции матки была выше в группе окситоцин — катетер Фолея (13,1 против 4,1% с мизопростолом, $p = 0,02$). По мнению авторов, пероральное введение мизопростола в дозе 50 мкг каждые 4 ч (до 6 доз максимально) так же эффективно, как и сочетанное введение катетера Фолея и окситоцина у повторнородящих. У первородящих мизопростол проявляет меньшую эффективность.

Особое место принадлежит работам, в которых проведено рандомизированное сравнение перорального мизопростола и окситоцина для индукции родов с преждевременным излитием околоплодных вод. Butt и соавт. (2000) у 108 пациенток назначали перорально мизопростол по 50 мкг каждые 4 ч по мере надобности или внутривенную инфузию окситоцина. Временной интервал с момента вве-

дения перорально мизопростола до родоразрешения составил 720 ± 382 мин по сравнению с 501 ± 389 мин в группе с окситоцином ($p = 0,007$). Длительности I, II, и III периодов были схожими. Не выявлено различий в исходах родов для матери, включая операцию кесарева сечения (8 и 7 пациенток соответственно), а также частоты проявления инфекции, хориоамнионита, эпидуральной анальгезии, побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, ручных вхождений в полость матки. Неонатальные исходы, рН из сосудов пуповины, оценка детей по шкале Апгар, частота инфекционной заболеваемости у детей не различались. Несмотря на то что роды с применением перорально мизопростола оказываются эффективными, следует отметить, что окситоцин приводит к более короткому периоду времени: индукция — родоразрешение. Временной интервал активных родов и другие материнские и неонатальные исходы были схожими.

Мизопростол и маточно-плацентарное кровообращение

При рассмотрении этой общей большой проблемы надо напомнить, что имеются лишь единичные исследования о влиянии мизопростола на маточный артериальный кровоток и ЧСС в ранние сроки беременности (Yip et al., 2000), а также на сердечно-сосудистые эффекты вагинально введенного мизопростола во II триместре беременности (Ramsey et al., 2000) и влияние мизопростола на маточный и плодовый кровоток при индукции родов при перенашивании (Lemancewicz et al., 1999; Datta, Berry, 2001).

Так, в работе Yip и соавт. (2000) у 40 беременных на сроках 7–15 недель: однократно назначался перорально мизопростол в дозе 200 мкг, при этом было изучено соотношение А/В и индекс пульсации (PI) в маточной артерии и ЧСС методом доплерометрии до и через 1 ч после применения мизопростола. Установлено по данным доплерометрии через 1 ч после введения мизопростола, что сосудистая резистентность в правой и левой маточных артериях существенно повышалась, а также и индекс пульсации (PI). В правой маточной артерии соотношение А/В повысилось с $7,16 \pm 1,09$ до $10,26 \pm 0,67$ ($p = 0,001$), а в левой маточной артерии соотношение А/В повысилось с $7,40 \pm 0,72$ до $9,21 \pm 0,82$ ($p = 0,03$). Не выявлено различий в ЧСС плодов через 1 ч после введения мизопростола,

а также внутриутробной гибели плодов в этот период наблюдения. Таким образом, по данным доплерометрии сосудистая резистентность в маточных артериях существенно повышается после применения однократной дозы мизопростола в I триместре беременности, что приводит к уменьшению маточного кровотока. Однако эти изменения кривых скоростей кровотока (КСК) маточных артерий не приводили к внутриутробной гибели плода. Скорее эти изменения в кровообращении плода, возможно, могут объяснить врожденные аномалии развития плода, связанные с применением мизопростола в ранние сроки беременности.

Среди работ, посвященных сердечно-сосудистым эффектам вагинально введенного мизопростола во II триместре беременности, следует отметить работу Ramsey и соавт. (2000). Авторы задались целью оценить эффекты высоких доз вагинально введенного мизопростола на сердечно-сосудистую систему плода путем мониторинга трансторакального электрического биоимпеданса до и после введения 600 мкг мизопростола в течение 1 ч с наблюдением каждые 15 мин в течение 4 ч у пациенток, находящихся в левом боковом положении во время исследования. Определялись ЧСС, среднее АД, сердечный индекс, ударный индекс, а также индекс систолической сосудистой резистентности и конечно-диастолический объем крови, которые были зафиксированы в среднем через 30 мин после назначения мизопростола у 9 пациенток. В результате проведенных исследований установлено, что нет достоверных изменений в изученных параметрах сердечно-сосудистой системы при наблюдении за пациентками в течение 4 ч после его введения (т. е. во время пика концентрации мизопростола в крови), также не показано существенного различия в параметрах со стороны сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, высокие дозы мизопростола, введенного вагинально в середине беременности, не изменяют функции сердечно-сосудистой системы матери, изученные с помощью мониторинга трансторакального электрического биопотенциала.

Большой интерес представляет сравнительная оценка мизопростола против окситоцина на маточно-плацентарное кровообращение во время индукции родов. Lemancewicz и соавт. (1999) у 91 пациентки назначали 50 мкг мизопростола вагинально каждые 4 ч или внутривенную инфузию окситоцина. Допплерометрия проводилась в пупочной, маточной и аркуатных артериях сразу до введения препарата и через 2–3 ч после введения мизопростола или оксито-

цина. При оценке артериального кровотока использовались следующие показатели: максимальная систолическая скорость (МСС), пульсационный индекс (ПИ — отношение разницы максимальной систолической и минимальной диастолической скоростей кровотока к средней скорости кровотока), индекс резистентности (РИ — отношение разницы максимальной систолической и минимальной диастолической к максимальной систолической скорости кровотока) и отношение S/D в маточных артериях.

В результате продемонстрировано, что вагинально введенный мизопростол повышает маточно-плацентарную резистентность, но, возможно, не влияет существенно на плацентарную перфузию.

Глава 17

Акушерские кровотечения и мизопростол

Акушерские кровотечения могут возникать во время беременности, в родах, в последовом и раннем послеродовом периодах.

Остановим наше внимание на кровотечениях в последовом и в послеродовом периодах и эффективности применения мизопростола с целью их остановки. Основными причинами последовых и ранних послеродовых кровотечений чаще всего являются гипотония и атония матки, травмы мягких тканей родовых путей, частичное приращение плаценты, задержка частей последа в матке. Могут иметь место наследственные или приобретенные дефекты системы гемостаза. Частота кровотечений колеблется от 2,7 до 8% по отношению к общему числу родов. При этом 2–4% кровотечений связаны с гипотонией матки в последовом и раннем послеродовом периодах.

Одним из основных факторов, увеличивающих процент акушерских кровотечений, на современном этапе является увеличение процента абдоминального родоразрешения. Частота кровотечений в 3–5 раз выше, чем после самопроизвольных родов (В. И. Кулаков и соавт., 1998).

Активный подход в третьем периоде родов обладает существенным профилактическим воздействием в предупреждении последовых кровотечений в сравнении с выжидательной тактикой. Рутинное использование препаратов, повышающих тонус матки, в III периоде родов ведет к снижению опасности последовых кровотечений. По мнению М. Энкин и соавт. (1999), простагландины необходимо использовать при лечении тяжелых, не поддающихся другим методам терапии послеродовых кровотечений, но до сих пор не установлено, какие именно препараты, в какой дозировке и каким путем назначаемые являются при этом наиболее эффективными.

Пероральное введение мизопростола в сравнении с внутримышечным введением синтометрина в ведении III периода родов

О. В. Голубева, В. В. Абрамченко (2001) изучили возможность профилактики и лечения кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах простагландинами серии Е. С этой целью у 196 женщин проводилась профилактика кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах простагландином Е₂ у 97 женщин — простагландином Е₁ (мизопростолом).

Методика введения простагландина Е₂: 1 мл 0,1% раствора простенона разводили в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводили внутривенно в дозе 12 мкг/мин (120 кап/мин). Введение простенона начиналось у первородящих при пререзывании головки, у повторнородящих — при врезывании головки, и продолжалось в течение 1 ч после родов.

Мизопростол применялся в дозе 600–1000 мкг ректально. Простагландины применялись в родах у женщин с длительным безводным промежутком, с крупным плодом, при гипертензивных формах гестоза, варикозной болезни и повышенной кровоточивости тканей, при наследственной гемолитической анемии.

В результате проведенных исследований установлено, что величина кровопотери при использовании простенона составила $190,0 \pm 0,3$ мл, при операции кесарева сечения — $775 \pm 0,3$ мл. При применении мизопростола — $154 \pm 0,3$ мл. При применении внутривенной инфузии окситоцина средняя величина кровопотери составила 252 ± 18 мл ($p < 0,05$).

Как известно, открытие простагландинов и их стимулирующее влияние на мышцу матки явилось основанием для проведения исследований, направленных на изучение возможности применения этих препаратов для профилактики и лечения кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах. Таким образом, применение ПГЕ₂ было эффективным у 91% женщин, а применение мизопростола оказывало выраженный длительный гемостатический эффект у 97% женщин. В работе Diab и соавт. (1999) были проведены испытания ректального введения мизопростола как метода активного ведения III периода родов. Авторы сравнили эффект ректально введенного мизопростола в сравнении с комбинацией внутримышечного введения

окситоцина и эргометрина (О — Е) в активном ведении III периода родов.

При сравнении различных препаратов, повышающих тонус матки, на основании клинических испытаний, в которых окситоцин сравнивался с алкалоидами спорыньи, не получено никаких доказательств, что эти два вида препаратов, повышающих тонус матки, существенно различаются по своему действию на послеродовые кровотечения. Применение окситоцина имело тенденцию к более выраженному эффекту уменьшения частоты послеродовых кровотечений и к менее выраженному влиянию на задержку рождения последа по сравнению с алкалоидами спорыньи (эргометринами). Но эти различия никогда не достигали статистической значимости.

Сочетание эргометрина и окситоцина (синтометрин) по сравнению с только одним эргометрином имеет одинаковый эффект при послеродовых кровотечениях. Синтометрин с меньшей вероятностью связывают с удлинением III периода родов по сравнению с одними алкалоидами спорыньи. Сочетание эргометрина и окситоцина сравнивали с эффектом одного окситоцина в большом количестве клинических испытаний. Эти результаты свидетельствуют о том, что сочетанное применение препаратов уменьшает риск послеродового кровотечения более надежно, чем при использовании одного только окситоцина. Меньшая кровопотеря наблюдалась при использовании синтометрина по сравнению с одним окситоцином. В некоторых исследованиях показано, что окситоцин был лучше в профилактике послеродовых кровотечений.

По мнению М. Экин и соавт. (1999), данные доступных публикаций не дают оснований для поддержки использования одного эргометрина для профилактических целей. Этот препарат, применяемый отдельно, не имеет никаких преимуществ по сравнению с окситоцином или сочетанием эргометрина и окситоцина по критерию уменьшения кровопотери, но сопровождается усилением опасности повышения артериального давления и рвоты у родильниц.

В работе Diab и соавт. (1999) у родильниц низкого риска по развитию кровотечения применяли ректально мизопростол в дозе 200 мкг (25 женщин), 400 мкг (45 женщин) или 5 ЕД окситоцина в сочетании с 0,2 мг внутримышечно эргометрина (75 женщин). Определялись также гематологические показатели. Установлено, что мизопростол приводил к меньшей величине кровопотери в послеродовом и раннем послеродовом периодах. Уровни послеродового

гемоглобина и гематокрита были существенно ниже в группе окситоцин — эргометрин, в сравнении с группой с мизопростолом. Послеродовое повышение АД определялось чаще в группе при сочетанном внутримышечном введении окситоцина и эргометрина (синтометрина). При этом дозы мизопростола 200 мкг и 400 мкг оказывали одинаковый профилактический эффект. Таким образом, применение мизопростола может быть более безопасным для профилактики кровотечений в III периоде родов.

В ряде работ проводились мультицентровые рандомизированные контролируемые исследования эффективности перорального применения мизопростола и внутримышечного введения синтометрина в III периоде родов (Surbek, Holzgreve, 2001). Нг и соавт. (2001) указывают, что послеродовые кровотечения составляют около 28% материнской смертности в развивающихся странах. Синтометрин является достаточно эффективным средством, и окситотические средства используются в профилактике послеродовых кровотечений. Мизопростол относится к активным утеротоническим средствам. Авторы у 2058 пациенток с одноплодной беременностью, с низким риском послеродовых кровотечений и родами через естественные родовые пути получали 1 мл синтометрина или 600 мкг мизопростола перорально для ведения III периода родов. Не выявлено существенных различий в двух сравниваемых группах в общей величине кровопотери, частоте послеродовых кровотечений и снижении уровня гемоглобина. Необходимость дополнительного введения окситоцина была существенно выше в группе с мизопростолом (относительный риск составил 1,62, с 95% доверительными интервалами от 1,34 до 1,96), но количество ручного отделения и выделения последа было уменьшено (относительный риск 0,29, и 95% доверительные интервалы составили от 0,09 до 0,87). Чувство дрожи и гипертермия чаще отмечались в группе с мизопростолом. Пероральное применение мизопростола в III периоде родов можно использовать, особенно в тех случаях, когда применение синтометрина противопоказано и уменьшает последующее введение окситотических средств. В работе Amant и соавт. (1999) мизопростол изучался в сравнении с метилэргометрином для профилактики послеродовых кровотечений в двойном рандомизированном исследовании у 200 женщин при физиологическом течении беременности. После рождения ребенка все роженицы получали перорально по 2 капсулы (400 мкг) мизопростола и 1 мл внутривенно метилэргометрина. 100 женщин по-

лучали мизопропростол в дозе 600 мкг, и 100 женщин — метилэргометрин в дозе 200 мкг. Послеродовые кровотечения выявлены у 4,3% женщин с метилэргометрином и у 8,3% женщин с мизопропростом ($p = 0,57$). Необходимость дополнительного введения утеротропных средств составила соответственно 4,4 и 12,8% ($p = 0,65$). Через 1 ч после рождения ребенка не выявлено различий в величинах АД (117 ± 12 мм против 115 ± 11 мм рт. ст., $p = 0,26$) или среднего диастолического АД (72 ± 19 мм рт. ст. против 71 ± 11 мм рт. ст., $p = 0,97$) соответственно в группах с метилэргометрином и мизопропростом. Средняя величина температуры в группе с мизопропростом повышалась до $37,4^{\circ}\text{C}$ по сравнению с 37°C с метилэргометрином ($p < 0,0001$). В группе с мизопропростом лихорадка в родах отмечена у 34% (свыше 38°C), по сравнению с 3% с метилэргометрином ($p < 0,0001$). Чувство дрожи (озноба) в группе женщин с мизопропростом также было чаще (42%), по сравнению с метилэргометрином (8,5%), $p < 0,0001$. Уровень гемоглобина (г/дл) был схожим в обеих группах (11,0 и 11,2 г/дл, $p = 0,39$).

Таким образом, парентеральное введение метилэргометрина и перорально мизопростола по эффективности почти равны, но мизопропрост вызывает больше побочных эффектов.

Почти идентичное исследование по применению перорально мизопростола, синтетического окситоцина или синтометрина в III периоде родов мы находим в рандомизированном исследовании Cook и соавт. (1999).

Авторы сравнили эффективность перорально примененного мизопростола в дозе 400 мкг с окситоцином/синтометрином для профилактики кровотечений в III периоде родов у 863 пациенток. Отмечено достоверное повышение кровопотери ($p = 0,001$) и частоты послеродовых кровотечений свыше 500 мл (относительный риск 2,72 с 95% доверительными интервалами от 1,73 до 4,27) в группе с мизопропростом, по сравнению с сочетанием окситоцин/синтометрин. Больше необходимости отмечено в применении утеротонических средств в группе с мизопропростом (относительный риск 2,89, 95% доверительные интервалы от 2,00 до 4,18) и наблюдается большая частота снижения в послеродовом периоде уровня гемоглобина ($p = 0,15$). По мнению авторов, пероральное применение мизопростола в дозе 400 мкг оказалось существенно менее эффективным, по сравнению с традиционным введением внутримышечно утеротропных средств в III периоде родов (окситоцина, синтометрина).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании о влиянии мизопростола и окситоцина в ведении III периода родов Walley и соавт. (2000) сравнили пероральное введение 400 мкг мизопростола с внутримышечным введением 10 ЕД окситоцина в рутинном ведении III периода родов у 401 родильницы низкого риска при родах через естественные родовые пути и спонтанном начале родовой деятельности. После рождения переднего плечика плода женщины были рандомизированы в получении: 1) мизопростола 400 мкг перорально, растворенного в воде, и 1 мл внутримышечно воды (плацебо-группа); 2) целлюлозы в воде перорально (плацебо) и 1 мл окситоцина (10 ЕД) внутримышечно.

Определяли изменения в уровнях гемоглобина до и через 12 ч после родов. Кроме того, определялась частота дополнительного введения окситоцина, величин кровопотери свыше 500 мл и свыше 1 000 мл, определены частота и характер оперативных вмешательств в случае послеродового кровотечения, а также побочные эффекты при применении утеротропных средств, включая тошноту, рвоту, диарею, озноб и повышение температуры.

В результате проведенных исследований были получены схожие результаты в обеих группах. Не выявлено изменений в концентрации гемоглобина между двумя группами (0,60 г/дл для мизопростола и 0,55 г/дл для окситоцина, $p = 0,54$). Не выявлено различий во вторичных исходах родов. В частности, озноб (чувство дрожания) в группе с мизопростолом наблюдался более часто (22,2 против 5,7%, $p < 0,0001$).

Таким образом, у женщин группы низкого риска пероральный прием мизопростола является эффективным препаратом в минимизации величины кровопотери в III периоде родов, как и внутримышечное введение 10 ЕД окситоцина.

El-Refaey и соавт. (2000) в рандомизированном исследовании сравнили эффективность перорального введения мизопростола со стандартным введением в III периоде родов в плане профилактики послеродовых кровотечений. Авторы сравнили мизопростол со стандартным введением окситоцина в профилактике послеродовых кровотечений, а также с сочетанием окситоцина и эргометрина или отдельно эргометрина. Мизопростол вводился перорально в дозах 500–1 000 мкг. В результате проведенных исследований установлено, что частота послеродовых кровотечений составила 12% в группе женщин с применением мизопростола и 11% со стандартным вве-

дением окситоцина. Послеродовое кровотечение 1 000 мл и выше отмечено у 2% родильниц в обеих группах. Тошнота, головная боль, озноб и усталость были менее часты в группе с мизопростолом. Главными побочными эффектами применения мизопростола были озноб (чувство дрожи) и повышение температуры.

Таким образом, применение перорально мизопростола для профилактики послеродовых кровотечений в сравнении со стандартным введением окситоцина требует больших рандомизированных исследований с целью установления эквивалентных доз мизопростола в сравнении со стандартным введением окситоцина с целью профилактики послеродовых кровотечений.

В свете этих исследований исключительный интерес представляет работа Chong и соавт. (2001), в которой изучен утеротонический эффект мизопростола перорально и внутримышечного введения синтоцинона. Исследовался эффект мизопростола перорально в дозах, варьирующих от 200 мкг до 800 мкг, на послеродовые маточные сокращения и выявление их побочных эффектов. С этой целью у 57 родильниц, родоразрешенных через естественные родовые пути, на протяжении 5 мин после рождения последа трансцервикально вводили открытый катетер Gaeltec с внутриматочным датчиком с предварительной калибровкой в полость матки. Общая маточная активность была записана на протяжении 30 мин у каждой родильницы до введения перорально мизопростола и далее продолжалась в течение 90 мин после приема мизопростола. Таким образом, каждая родильница подвергалась индивидуальному контролю, несмотря на изменения в маточной активности. Маточная активность была записана с помощью плодового монитора Sonicaid Meridian, который позволяет измерять автоматически активную площадь под кривой маточного сокращения. Регистрировалась также частота побочных эффектов. Продемонстрировано, что не выявлено статистически достоверных различий ($p = 0,887$) в средних величинах интегративной внутриматочной активности после всех доз мизопростола по сравнению с введением синтометрина, при этом наибольшее различие отмечено при введении перорально 200 мкг мизопростола (среднее различие составило 2282 кП/сек с 95% доверительными интервалами, равными от 7954 до 3390 кП/сек). Среднее время для начала проявления действия мизопростола составило $6,1 \pm 2,1$ мин и было существенно выше в сравнении с внутримышечным введением синтометрина ($3,2 \pm 1,5$ мин, $p = 0,002$),

но длительность их действия оказалась схожей в обеих группах ($p = 0,637$).

В группе родильниц с мизопростолом наиболее часто встречаемым побочным эффектом был озноб (дрожь) — в 36%, а также повышение температуры свыше 38°C — у 40% родильниц.

В группе с синтометрином наиболее часто родильницы отмечали умеренную боль, связанную с маточными послеродовыми сокращениями (у 9 из 10 женщин), и повышение диастолического АД на 20 мм рт. ст. (у 2 из 10 родильниц). Таким образом, применение перорально мизопростола имеет четко определяемый утеротонический эффект на послеродовую матку. В дозе от 200 мкг до 400 мкг перорально мизопростол имеет схожий утеротонический эффект с внутримышечным введением синтометрина. Применение более высоких доз связано с существенным повышением побочных эффектов.

И. А. Саадех, А. Ш. Махмутходжаева, В. Н. Попова и др. (2001) применили синтетический аналог простагландина E_1 мизопростол для профилактики субинволюции матки и послеродового эндометрита у 468 родильниц. Факторами риска были затяжные роды, безводный промежуток более 12 ч, ручное отделение плаценты, ручное обследование полости матки (всего 368 родильниц).

I группу составили 165 родильниц, у которых профилактика послеродового эндометрита включала в/м введение окситоцина 5 ЕД 2 раза/день в течение 5 дней. II группу — 203 пациентки: вагинально мизопростол по разработанной авторами схеме. При этом $1/2$ таблетки, содержащей 100 мкг мизопростола, размещали в заднем своде влагалища. Введение препарата осуществляли через 2 ч после родов и затем повторяли в той же дозировке через 24, 48 и 72 ч. Контроль составили 100 родильниц без факторов риска развития послеродового эндометрита. Производилось УЗИ.

В группе с мизопростолом развитие эндометрита отмечено у 6 (3,0%) женщин, диагноз субинволюции матки установлен в 12 (5,9%) случаях.

Аналогичные показатели в контрольной группе составили соответственно 2 (2,0%) и 6 (6,0%) случаев ($p > 0,05$).

В группе родильниц, получавших окситоцин, общая частота развития субинволюции матки и эндометрита составила 17% (28), что было достоверно выше, чем у женщин, получавших мизопростол (8,9%, $p < 0,05$), и в контрольной группе (8,0%, $p < 0,05$).

Число случаев развития субинволюции матки и эндометрита в группе родильниц, получавших окситоцин, составило соответственно 21/12,7% ($p < 0,05$) и 7/4,2% ($p > 0,05$) при сравнении с родильницами, получавшими мизопропростол, и с контрольной группой. Средняя продолжительность послеродового пребывания в стационаре среди родильниц, получавших окситоцин, составила $7,1 \pm 1,6$ сут. (при $5,9 \pm 1,5$ сут. и $5,4 \pm 0,3$ сут. в группе родильниц, получавших мизопропростол, и в контрольной группе соответственно). Таким образом, включение интравагинального введения мизопростола в комплекс мероприятий по профилактике субинволюции матки и послеродового эндометрита является более эффективным, чем введение окситоцина.

Мизопропростол и интраоперационная потеря крови

Хирурги и анестезиологи не всегда в состоянии точно определить объем кровопотери. Обычно взвешивают тампоны, а объем крови, оставшейся на белье и на полу операционной, оценивают приблизительно, что уменьшает действительную кровопотерю на 250–500 мл (Smetannikov, Hopkins, 1996; Mercuriali, Inghiueri, 1996; Brecher et al., 1997; Р. К. Спенс, 1999). Такой подход может привести к ошибочным заключениям в отношении потребности переливания крови и не должен служить основанием для планирования трансфузионной терапии. Ошибка может составить вплоть до упаковки цельной крови. Учитывая известные опасности и недостатки переливаний донорской крови, а также связанный с ними риск, на медицинском персонале лежит серьезная ответственность. Важен расчет кровопотери до операции. Потеря крови происходит не только во время операции, но и после нее. В связи с этим очень важно правильно оценивать общий объем кровопотери. По некоторым данным (Brecher et al., 1997), он может оказаться в два раза больше интраоперационной кровопотери. Известно, что при кровопотере более 1 000 мл требуется возмещение кровью (Tate, Friedman, 1992).

Атравматическая техника операции с учетом топографической анатомии и осторожное разведение мягких тканей сводят кровопотерю до минимума. В область операционного поля непосредственно перед разрезом можно ввести адреналин. Для рассечения всех слоев

мягких тканей лучше всего подходит однополярная электрокоагуляция и, если доступно, коагуляция в атмосфере аргона (О. Хэгг., 1999). А. Шандер (1999) рекомендует в *интраоперационном периоде с целью ограничения кровопотери следующие моменты:*

- острая нормо-, изо- или гиперволемическая гемодилюция;
- устойчивость к анемии;
- методы реинфузии крови (с отмыванием и без);
- управляемая гипотензия;
- гипотермия;
- антифибринолитические средства и факторы свертывания.

В послеоперационном периоде:

- методы реинфузии крови;
- рекомбинантный эритропоэтин человека;
- повторная операция в случае продолжающегося кровотечения.

Как известно, использование донорской крови влечет за собой риск развития иммунного ответа, инфекции и подавления иммунитета. Б. Лсандер (1999) считает, что именно хирургическая тактика играет ключевую роль в отказе от использования донорской крови. Если методика вмешательства усовершенствована настолько, что во время операции теряется крови меньше, дополнительные методы ее сбережения могут не потребоваться.

Материнская смертность в России (по данным Сороса) примерно в 8 раз превышает таковую в Европе (табл. 1).

Таблица 1

Материнская смертность в России (по данным 1994 г.)

Смертность на 100 000 родов живым плодом	
В России	51,8
В странах Западной Европы	6–9
Наиболее частые причины смерти	
ПОСЛЕРОДОВОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ И ТОКСЕМИЯ	

Академик А. И. Воробьев (1999) утверждает, что основная причина смертности — кровотечение. Он указывает, что мы можем обвинять в этом токсикоз беременных, однако он был и остается повсеместным. Следует признать, что кровопотеря как причина смерти — в значительной степени вина врача. Это видно из следующих данных. Проанализированы данные, касающиеся 200 больных (табл. 2).

Таблица 2

Массивные акушерские кровотечения
(по данным ОНГП ГНЦ РАМН, А. И. Воробьев, 1999, 2001)

Всего больных	219
Возраст	17–41 год (средние значения $28,3 \pm 0,8$ года)
Объем кровопотери	1 800–6 500 мл (средние значения $2 894 \pm 142$ мл)
Среднее время от начала кровотечения до вызова бригады	12 часов
Смертность в группе, получавшей инфузионно-трансфузионную терапию (после приезда бригады)	13,2%

По данным акад. А. И. Воробьева, терапия до приезда бригады включает восполнение глобулярного объема свежей стабилизированной цельной кровью (табл. 3).

Таким образом, переливается свежесамороженная плазма, проводится коррекция глобулярного объема крови путем переливания солевых растворов, и соотношение эритроциты/свежесамороженная плазма прямо противоположное предыдущему — 1 : 3. Смертность — 13–4%, (а в лучших цифрах на порядок ниже). Академик А. И. Воробьев (1999, 2001) указывает на значение физиологической защиты организма (табл. 4).

Таблица 3

**Структура трансфузионной терапии при массивной
акушерской кровопотере**

Терапия до приезда бригады ГНЦ
1. Восполнение глобулярного объема (свежестабилизированная цельная кровь, эритроцитарная масса). 2. Соотношение эритроциты / свежемороженная плазма = 4:1
СМЕРТНОСТЬ (Е. С. Золотокрылина, 1996): 22–47%
Тактика выездной бригады ГНЦ РАМН
1. Свежемороженная плазма в дозе 15 мл/кг веса. 2. Коррекция глобулярного объема только после хирургической остановки кровотечения по строгим показаниям. 3. Соотношение эритроциты / свежемороженная плазма = 1:3
СМЕРТНОСТЬ: 13,2–4,4 %

Таблица 4

Физиологическая самозащита организма при кровопотере

1. Активация тромбоцитов (аксон-рефлекс). 2. Образование первичного тромба. 3. Снижение АД. 4. «Аутотрансфузия» — централизация кровообращения за счет ухода крови из сосудов обездвиженных мышц ($1/20$ от активного кровотока), кожи, сокращение селезенки. 5. Снижение температуры тела. 6. Остановка секреции (сухость во рту), ослабление перистальтики, снижение мочеотделения
--

Таким образом, при кровопотере происходит следующее. Активируются тромбоциты (как известно, они выбрасывают и обеспечивают гиперкоагуляцию), образуется первичный тромбоцитарный тромб, снижается АД, развивается централизация кровообращения —

опустошение периферического кожного русла, симптом «пустых сосудов», сокращается селезенка, происходит спазм брыжеечных сосудов, а также спазм и почти что остановка кровообращения во всех внутренних органах, кроме коронарного, легочного и мозгового кровотока. Клинические признаки включают сухость во рту, ослабление перистальтики и остановку мочеотделения. Происходит внутренняя компенсация кровопотери.

Поэтому тактика при острой кровопотере состоит в следующем (по А. И. Воробьеву, 1999) (табл. 5).

Таблица 5

Тактика лечения острой кровопотери

1. Покой. 2. Остановка кровотечения. 3. Кислород. 4. Поддержание АД на минимально приемлемом уровне — 80/40 мм рт. ст.
Иерархия трансфузионных средств: СОЛЕВЫЕ РАСТВОРЫ, АЛЬБУМИН, ПЛАЗМА

Следовательно, тактика при острой кровопотере: главное — это покой (см. табл. 5). К работающей мышце притекает в 20 раз больше крови, чем к неработающей. Поэтому внутренняя компенсация кровопотери заключается в том, что организм останавливает мышечную деятельность, сокращает капилляры мышц и выбрасывает из неработающей мышцы 20-кратный объем. Кроме покоя, необходимы непрерывная подача кислорода и поддержание АД на минимально допустимом уровне (среднее АД должно быть около 60 мм рт. ст. — 80/40).

Переливание инфузионных средств: солевые растворы, альбумин, плазма, на последнем месте эритроциты. Плазма свежезамороженная, она более богата факторами свертывания, чем нативная.

С учетом этих данных особую актуальность представляет профилактика послеродовых кровотечений. В рандомизированном контролируемом исследовании Aschaga и соавт. (2001) применялся перорально мизопростол и внутривенная инфузия синтоцинона в интраоперационной потере крови во время операции кесарева сечения.

Как известно, окситотические средства применяют рутинным образом с целью предохранить чрезмерную кровопотерю во время операции кесарева сечения. Мизопростол является сильным утеротропным средством, и в основном сообщения касаются его применения для профилактики и лечения послеродовых кровотечений, а с целью уменьшения интраоперационной кровопотери его использование не было описано. Авторы сравнили эффективность перорально введенного мизопростола с внутривенным введением синтоцинона на величину интраоперационной кровопотери при elective кесаревом сечении в условиях региональной анестезии. С этой целью 16 беременным назначался мизопростол в дозе 400 мкг перорально или синтоцинон 10 ЕД внутривенно во время операции кесарева сечения. Кровопотеря оценивалась клинически врачами, и определялся уровень гемоглобина и гематокрита до и после операции.

В результате проведенных исследований все изученные клинико-лабораторные характеристики были схожими в обеих группах. Оценка величины кровопотери составила 545 мл (95% доверительные интервалы составили от 476 до 614 мл) в группе с мизопростолом и 533 мл (95% доверительные интервалы от 427 до 639 мл) с синтоциноном ($p = 0,085$). Различия в уровнях гемоглобина и гематокрита также были схожими в обеих группах. У двух пациенток с мизопростолом и у трех пациенток с синтоциноном требовалось дополнительное введение окситотических средств ($p = 0,64$). Гемотрансфузия потребовалась у 1 пациентки в каждой группе. Не отмечено выраженных побочных эффектов.

Таким образом, можно заключить, что мизопростол является безопасным и эффективным средством, в равной степени как и синтоцинон, в уменьшении интраоперационной кровопотери во время операции elective кесарева сечения в условиях проведения региональной анестезии, и это требует дальнейших исследований.

Литература

- Абрамченко В. В., Голубева О. В.* Индукция родов простагландином E_1 // V Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». — СПб., 2001. — С. 13.
- Абрамченко В. В., Голубева О. В.* Современные методы подготовки к родам простагландинами // Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении. — СПб., 2001. — С. 14.
- Абрамченко В. В., Голубева О. В., Тулебаева Л. Р.* Индукция родов простагландином E_1 // Тез. докладов международной научно-практической конференции ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины — 2000 г.». — Минск, 2000. — С. 191–192.
- Абрамченко В. В., Голубева О. В., Тулебаева Л. Р.* Индукция родов простагландинами E_1 с целью регуляции родовой деятельности // Тез. докладов. VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — М., 2001. — С. 364.
- Абрамченко В. В., Голубева О. В., Тулебаева Л. Р.* Профилактика и лечение акушерских кровотечений // Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении. — СПб., 2001. — С. 13–14.
- Абрамченко В. В., Голубева О. В., Тулебаева Л. Р., Ель Кетани.* Индукция родов простагландинами // Сб. научных трудов «Индукция сократительной деятельности матки». — Саратов: Изд-во Саратовского мед. университета, 2000. — С. 5–6.
- Абрамченко В. В., Голубева О. В., Тулебаева Л. Р., Ель Кетани.* Профилактика и лечение кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах простагландином и окситоцином // Сб. научных трудов «Индукция сократительной деятельности матки». — Саратов: Изд-во Саратовского мед. университета, 2000. — С. 13–16.
- Абрамченко В. В., Голубева О. В.* Зависимость психосоматического состояния беременной женщины от характера сократительной активности матки в последнем триместре беременности // Материалы Всероссийской конференции с международным участием. — Иваново, 2001. — С. 3–7.
- Абрамченко В. В., Каримова Ф. Д.* Преиндукция, индукция и регуляция родовой деятельности синтетическим аналогом простагландина E_1 , мизопроустолом // Материалы V юбилейной научно-практической

- конференции «Современные аспекты охраны репродуктивного здоровья населения»: Сб. науч. тр. / Под ред. Н.Д. Олейник и др. — Нижневартовск, 2001. С. 111–118.
- Аксененко В. А., Никольская Т. Н., Хасьминский А. Г. Применение мизопростола для подготовки к родам // Материалы III Российского форума «Мать и дитя». — М., 2001. — С. 10.
- Голубева О. В., Абрамченко В. В., Тулебаева Л. Р. Профилактика и лечение кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах простагландинами Е // Тез. докладов. VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — М., 2001.
- Голубева О. В., Абрамченко В. В., Тулебаева Л. Р. Современные методы подготовки к родам простагландинами // Тез. докладов. VIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — М., 2001.
- Попушой О. М. Опыт применения дородовой подготовки шейки матки ПГФ_{2a} в геле и мизопростола (сравнительное изучение) // Материалы VI съезда акушеров-гинекологов Казахстана. — Алма-Ата, 2000. — С. 179.
- Чаусова Л. В., Шеверев В. В. Опыт подготовки мягких тканей родовых путей мизопростолом к спонтанным родам // Материалы V юбилейной научно-практической конференции «Современные аспекты охраны репродуктивного здоровья населения»: Сб. науч. тр. / Под ред. Н.Д. Олейник и др. — Нижневартовск, 2001. — С. 262–265.
- Abramovici D., Goldwasser S., Mabie B. C. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 1999. 181/5. Pt. 1. — P. 1108–1112.*
- Acevedo E., Castaneda O., Ugaz M. et al. // Scand. J. Rheumatol. 1991. 30/1. — P. 19–24.*
- Acharya G., Al-Sammarai M. T., Patel N. et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2001. 80/3. — P. 245–250.*
- Akhan S. E., Yidirim A., Iyibozkut A. C., Turfanda A. // Clin. Exp. Obstet. Gynaecol. 2000. 27/3–4. — P. 207–211.*
- Alfirevic Z., Howarth G., Gaussmann A. // Cochrane Database Syst. Rev. 2000/2: CD 001338.*
- Amant F., Spitz B., Timmerman D. et al. // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1999. 106/10. — P. 1066–1070.*
- Anjum Z. K. // S. Afr. Med. J. 2000. 90/9. — P. 889–891.*
- Ashok P. W., Flett G. M., Templeton A. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000. 183/4. — P. 998–1002.*
- Aubeny E., Chatellier G. // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2000. 5/3. — P. 171–176.*

- Autry A., Jacobson G., Sandhu R., Isbill K.* // Int. J. Gynaecol. Obstet. 1999. 67/1. — P. 9–13.
- Ayres-de-Campos D., Teixeira-da-Silva J. et al.* // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2000. 71/1. — P. 53–57.
- Bartha J. L., Comino-Delgado R., Garsia-Benasach F. et al.* // Obstet. Gynecol. 2000. 96/3. — P. 465–469.
- Belfrage P., Smedvig E., Gjessing L. et al* // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2000. 79/12. — P. 1065–1068.
- Blanchard K., Winikoff B., Ellertson C.* // Contraception. 1999. 59/4. — P. 209–217.
- Blanchard K., Winokoff B., Coyaji K., Nguyen T. N.* // J. Am. Med. Women's Assoc. 2000. 55/ 3 Suppl. — P. 189–190.
- Boegatta L., Burnhill M. S., Tyson J. et al.* // Obstet. Gynecol. 2001. 97/1. — P. 11–16.
- Borgatta L., Burnhill M., Haskell S., et al.* // J. Am. Med. Women's Assoc. 2000. 55/ 3 Suppl. — P. 173–176 Re.
- Brown S. E., Toner J. P., Schnorr J. A. et al.* // Hum. Reprod. 2001. 16/1. — P. 96–101.
- Buccelato C. A., Stika C. S., Frederiksen M. C.* // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000. 182/5. — P. 1039–1144.
- Bugalho A., Mocumbi de Maputo* // Contraception. 2000. 61/1. — P. 47–50.
- Davey P. J., Meyer E.* // Pharmacoeconomics. 2000. 17/3. — P. 295–304.
- Davis A., Westhoff C., De Nonno L.* // J. Am. Med. Women's Assoc. 2000. 55/ 3 Suppl. — P. 141–144 Re.
- De Jonge E. T., Jewkes R., Levixn J., Rees H.* // S. Afr. Med. J. 2000. 90/3. — P. 252–262.
- Diab K. M., Ramy A. R., Yehia M. A.* // J. Obstet. Gynaecol. Res. 1999. 25/5. — P. 327–332.
- Dzelme M., Kupelis V., Miaze M. et al.* // The VII Baltic Sea Conference on Obstetrics and Gynecology. May 25–27. 2001. — P. 26.
- El-Refaey H., Nooh R., O'Brien P. et al.* / Br. J. Obstet. Gynaecol. 2000. 107/9. — P. 1104–1110.
- El-Sherbiny M. T., El-Charieb I. H., Gewely H. A.* // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2001. 72/1. — P. 25–30.
- Elul B., Pearlman E., Sorhaindo A. et al.* // J. Am. Med. Women's Assoc. 2000. 55/3 Suppl. — P. 169–172R.

- Esteve J. L., Varela L., Velazco A. et al.* // *Contraception*. 1999. 59/4. — P. 219–225.
- Guengant J. P., Bangou J., Elul B., Ellertson C.* // *Contraception*. 1999. 60/3. — P. 167–172.
- Guix C., Colodron M., Palacio M. et al.* // *J. Perinat. Med.* 2001. 29. Suppl. 1. Part 2. — P. 449.
- Guix C., Colodron M., Palacio M. et al.* // *J. Perinat. Med.* 2001. 29. Suppl. 1. Part 2. — P. 436.
- Gunalp S., Bildirici I.* // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000. 79/4. — P. 283–285.
- Harman J. H., Kim A.* // *Am. Fam. Physician*. 1999. 60/2. — P. 477–484.
- Herbutya Y., Chanrachakul B., Punyavachira P.* // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2000. 26/2. — P. 121–125.
- Hill D. A., Chez R. A., Quinlan J. et al.* // *J. Reprod. Med.* 2000. 45/10. — P. 823–826.
- Hoffmann R. F., Anthony J., Fawcus S.* // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2001. 72/3. — P. 215–221.
- Hofmeyr G. J., Gulmezoglu A. M., Alfievic Z.* // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2000. 107/4. — P. 576–577.
- Hofmeyr G. J., Gulmezoglu A. M.* // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. 2: CD000941.
- Hsieh Y. Y., Tsai H. D., Chang C. C. et al.* // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi/Taipei*. 2000. 63/1. — P. 58–61.
- Jain J. K., Meckstroth K. R., Mishell D. R.* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. 181/6. — P. 1386–1391.
- Jain J. K., Meckstroth K. R., Park M., Mishell D. R.* // *Contraception*. 1999. 60/6. — P. 353–356.
- Janke A., Stasiewicz J., Namiot Z., Szalaj W.* // *Hepatogastroenterology*. 2000. 47/34. — P. 1195–1198.
- Jensen J. T., Harvey S. V., Beckman L. J.* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. 182/6. — P. 1292–1299.
- Jermey K., Oyelese O., Bourne T.* // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1999. 14/6. — P. 431–433.
- Kandil H. V., Argenzio R. A., Sartor R. B.* // *Dig. Dis. Sci.* 1999. 44/10. — P. 2110–2118.
- Katz V. L., Farmer R. M., Dean C. A., Carpenter M. E.* // *South Med. J.* 2000. 93/9. — P. 881–884.
- Koch M., Dezi A., Tarquini M., Capurso L.* // *Dig. Liver. Dis.* 2000. 32/2. — P. 138–151.

- Kosinski M., Zhao S. Z., Dedhiya S. et al.* // *Atrhritis Rheum.* 2000. 43/7. — P. 1478–1487.
- Kristiansen I. S., Kvin T. K., Nord E.* // *Arthritis Rheum.* 1999. 42/11. — P. 2293–2302.
- Kurus J., Coyaji K., Suhas Otiv.* // *Sexual and Reproductive Health. Recent Advance, Future Directions. Volume II* / Editors: Chander P. Puri, Paul F. A. Van Zook. New age international / P + limited Publishers. — New Delhi., 2001. — P. 37–44.
- Kwon J. S., Davies G. A., Mackenzie V. P.* // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2001. 108/1. — P. 23–26.
- Ledingham M.A., Thomson A.J., Lunam C. B. et al.* // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2001. 108/3. — P. 276–280.
- Lemancewicz A., Urban R., Skothicki M. Z. et al.* // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1999. 67/3. — P. 139–145.
- Lerda M., Ortiz A., Cardone A. et al.* // *J. Perinat. Med.* 2001/29. Suppl. 1. Part 1. — P. 52.
- MacIsaac L., Grossman D., Balistreri E., Darney P.* // *Obstet. Gynecol.* 1999. 94/4. — P. 637. Comment in: *Obstet. Gynecol.* 1999. 93/5. Pt. 1. — P. 766–770.
- Mathews J. E., Mathai M., George A.* // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2000. 69/1. — P. 43–44.
- Neiger R., Greaves P. C.* // *Tenn Mad.* 2001. 94/1. — P. 25–27.
- Newhall E. P., Winikoff B.* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000. 183/2 Suppl. — P. S 44–S 53.
- Ng P. S., Chan A. S., Sin W. K. et al.* // *Hum. Reprod.* 2001. 16/1. — P. 31–35.
- Ngai S. W., Chan Y. M., Lam S. W., Lao T. T.* // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2000. 107/2. — P. 222–227.
- Ngai S. W., Tang O. S., Chan Y. M. Ho P. C.* // *Hum. Reprod.* 2000. 15/5. — P. 1159–1162.
- Ngai S. W., Tang O. S., Ho P. C.* // *Hum. Reprod.* 2000. 15/10. — P. 2205–2208.
- Nunes F., Rodrigues R., Meirinho M.* // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. 181/3. — P. 626–629.
- Okanlomo K. A., Ngotho D., Moodley J.* // *East. Afr. Med. J.* 1999. 76/10. — P. 552–555.
- Orioli I. M., Castilla E. E.* // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2000. 107/4. P. 519–523.
- Oteri O., Hopkins R.* // *J. Matern. Fetal. Med.* 1999. 8/6. — P. 300–301.
- Ozeren M., Bilekli C., Aydemir V., Bozkaya H.* // *Contraception.* 1999. 59/6. — P. 389–394.

- Pandian Z., Ashok P., Templeton A.* // Br. J. Obstet. Gynaecol. 2001. 108/2. — P. 214-231.
- Perry K. G., Rinehart B. K., Terrone D. A.* et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 1999. 181/5/pt 1. — P. 1057-1061.
- Pollack A. E., Pine R. N.* // J. Am. Med. Women's Assoc. 2000. 55/3 Suppl. — P. 186-188.
- Preutthipan S., Herabutya Y.* // Obstet. Gynecol. 1999. 94/3. — P. 427-430.
- Preutthipan S., Herabutya Y.* // Obstet. Gynecol. 2000. 96/6. — P. 890-894.
- Rahme E., Joseph L., Kong S. X.* et al. // Arthritis Rheum. 2000. 43/4. — P. 917-924.
- Ramsey P. S., Hogg B. B., Savage K. G.* et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000. 183/5. — P. 1100-1102.
- Ramsey P. S., Ogburn P. L., Harris D. Y.* et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000. 182/6. — P. 1616-1619.
- Reynolds A., Ayres-de-Campos D., Teixeira-da-Silva J., Campos I.* // J. Perinat. Med. 2000/29. Suppl. 1. Part 1. — P. 94.
- Rosing M. A., Archbald C. D.* // J. Am. Med. Women's Assoc. 2000. 55/3 Suppl. — P. 183-185.
- Saldivar D., Triana H., Soria A.* et al. // J. Perinat. Med. 2001/29. Suppl. 1. Part 1. — P. 293.
- Sathapanachai U., Kovavisarath E., Vairojanavong K.* // J. Perinat. Med. 2001/29. Suppl 1. Part 2. — P. 302.
- Schaff E. A., Fielding S. L., Eisinger S. H.* et al. // Contraception. 2000. 61/1. P. 41-46.
- Schaff E. A., Fielding S. L., Westhoff C.* et al. // JAMA. 2000. 284/15. — P. 1948-1953.
- Schaff E. A., Fielding S. L., Eisinger S. H.* et al. // Contraception. 2000. 61/1. — P. 41-46.
- Schaff E. F., Fielding S. L.* // J. Am. Med. Women's Assoc. 2000. 55/3 Suppl. P. 137-140 Re.
- Scheepers H. C., van Erp E. J., van den Bergh A. S.* // Obstet. Gynecol. Surv. 1999. 54/9. — P. 592-600.
- Shetty A., Danielian P., Templeton A.* // Br. J. Obstet. Gynaecol. 2001. 108/3. — P. 238-243.
- Singh K., Fong Y. F.* // Hum. Reprod. Update. 2000. 6/5. — P. 442-448.

- Singh K., Fong Y. F., Prasad R. N., Dong F.* // Obstet. Gynecol. 1999. 94/3. — P. 431-434.
- Song J.* // Obstet. Gynecol. Surv. 2000. 55/8. — P. 503-510.
- Stitely M. L., Browning J., Fowler M. et al.* // Obstet. Gynecol. 2000. 96/5. — P. 684-688.
- Surbek D. V., Holzgreve W.* // J. Perinat. Med. 2000/29. Suppl. 1. Part 1. — P. 818-824.
- Takkar D., Agarwal N., Sehgal R., Buckshee K.* // Adv. Contracept. 1999. 15/2. — P. 163-173.
- Tang O. S., Wong K. S., Tang L. C., Ho P. C.* // Adv. Contracept. 2000. 15/3. — P. 211-216.
- Torres R., Santiago P., Rivera J., Adamsons K.* // J. Perinat. Med. 2001/29. Suppl. 1. Part 2. — P. 708.
- Vargas F. R., Schuler-Faccini L., Brunoni D. et al.* // Am. J. Med. Genet. 2000. 95/4. — P. 302-306.
- Von Hertzen H.* // J. Am. Med. Women's Assoc. 2000. 55/3 Suppl. — P. 133-136.
- Walley R. L., Wilson J. B., Crane J. M. et al.* // Br. J. Obstet. Gynaecol. 2000. 107. 9. — P. 1111-1115.
- Wang Z., Li W., Ouyang W. et al.* // J. Tongji. Med. Univ. 1998. 18/3. P. 183-186.
- Ware V., Raynor B. D.* // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000. 182/5. P. 1030-1032.
- Wasiak W., Szmidt M.* // Thorax. 1999. 54/10. — P. 900-904.
- Westhoff C., Dasmahapatra R., Winikoff B., Clarke S.* // Contraception. 2000. 61/3. — P. 225-229.
- Wiebe E. R., Switzer P.* // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2000. 71/2. — P. 155-158.
- Wiebe E. R.* // Contraception. 1999. 59/4. — P. 265-270.
- Wilson C.* // J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs. 2000. 29/6. — P. 574-583.
- Wing D. A., Fassett M. J., Mishell D. L.* // Obstet. Gynecol. 2000. 94/4. — P. 543-548.
- Wing D. A., Park M. R., Paul R. H.* // Obstet. Gynecol. 2000. 95 + 6 Pt. — P. 905-908.
- Wing D. A.* // Am. J. Obstet. Gynecol. 1999. 181/2. — P. 339-345.

- Wong K. S., Ngai C. S., Yeo E. L. et al. // Hum. Reprod. 2000. 15/3. — P. 709–712.
- World Health Organisation. // Br. J. Obstet. Gynaecol. 2000. 107/4. P. 524–530.
- Wu C. S., Wang S. H., Chen P. C., Wu V. C. // Int. J. Clin. Pract. 1998. 52/7. — P. 472–474.
- Wu S. // J. Am. Med. Women's Assoc. 2000. 55/3 Suppl. — P. 197–199, 204.
- Xu J., Chen H., Ma., Wu X. // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2001. 72/3. — P. 245–251.
- Yip S. K., Tse A. O., Haines C. J., Chung T. K. // Obstet. Gynecol. 2000. 95/2. P. 232–235.

Предметный указатель

- Абдоминальное родоразрешение 136, 170
Абдоминальные боли 19, 53, 56, 83, 95, 113
Абсорбция 14, 26, 30
Аборт 53, 59—62, 66—108, 110—113, 115—131
Активное ведение III периода родов 171
Алкалоиды спорыньи 172
Альтернативные простагландины 66, 89
Алюминий 45
Аменорея 64, 66, 67, 72, 73, 82, 88, 89, 94, 97, 98, 105—107, 112, 113, 117, 119
Анальгетики 12, 83, 90, 111, 146
Антагонисты H_2 -рецептов 46—49, 55, 57, 58
Антацидные препараты 46
Антисекреторная активность 39
Апгар 133, 142, 147, 148, 160, 163, 164, 166
Арахидоновая кислота 10, 11
Аркуатные артерии 168
Артротек 13
Аспирин 15, 42, 43, 52
Атония матки 170
Атрофия мышц ног 158
Ацетаминофен 45, 48, 49
Ацетилсалициловая кислота 11, 12

Безводный промежуток 147, 177
Безопасность аборта 74, 79, 80, 92, 102, 107, 120, 121
Безопасность мизопростола 55, 72 163
Биологическая активность 30, 35
Бисмут 12, 47
Бишоп 137, 142, 151, 152, 155, 161
Боль 12, 19, 46, 56, 72, 90, 176, 777
Быстрые роды 150, 163

- Вагинальное введение мизопростола 104, 105, 128–131, 136,
141–144, 150, 164, 165
- Вагинальное введение простагландинов 141
- Вагинальный мизопростол 119, 140
- Вакуумная аспирация 66, 68, 70, 71, 81, 102, 107, 115, 118
- Внутривенное введение окситоцина 135
- Внутриматочная инсеминация 130, 131
- Ворсинка 124, 142
- Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 68, 70, 76, 77,
80, 90, 91, 99, 101, 106, 108
- Второй (II) триместр беременности 60, 101, 107, 110, 120–122,
124–127, 129–131, 138, 140, 167, 168
- Выжидательная тактика 71
- Выскабливание 70
- Высокие дозы мизопростола 24, 140, 168
- Гастропатии 51
- Гель 112, 113, 141, 145, 161, 165
- Гемепрост 62, 67, 86, 88, 89, 121, 122, 131
- Гидрофильные расширители 121, 131
- Гиперменорея 57
- Гиперсистолия (полисистолия) маточных сокращений 165
- Гиперстимуляция матки 139, 146–147
- Гипертензивные формы гестоза 171
- Гипертермия 70, 113, 173
- Гипертонус матки 65, 133, 139, 140, 149
- Гипотония матки 170
- Гистероскопия 131
- Головная боль 46, 176
- Готовность (подготовка) шейки матки 75–79, 81–85, 109, 110,
120, 121, 126, 127, 131, 134, 137, 154
- Двойной слепой опыт 45, 46, 146
- Децидуа 142
- Децидуальная оболочка 124
- Децидуальные железы 64, 87
- Диазепам 57
- Диарея 15, 18, 19, 24, 45, 46, 49, 53, 55, 56, 62, 70, 77, 113, 129
- Диклофенак 13

- Динопрост 61, 67, 121, 126
Динопростон (ПГЕ₂) 126, 127, 138, 161—165
Дисменорея 57
Дистресс плода 140, 142, 146, 147
Длина шейки матки 152
Длительный безводный промежуток 171
Дозы 12-14, 24, 26, 29, 31, 33—35, 38—43, 47, 50, 54, 59, 69, 72, 83, 87—89, 98, 99, 102, 104, 105, 108, 113—114, 118, 126—129, 131, 134—140, 145, 147—154, 156, 157, 160, 161, 163—166
Дозы мизопростола 12, 13, 24, 29, 35, 50, 72, 73, 88, 97, 98, 107, 108, 129, 138, 140, 150, 157, 162, 165, 168, 172
Доклиническая фармакология 23
Донорская кровь 178, 179
Доношенная беременность 81, 135, 137, 146, 148, 150, 153, 157, 161, 165
Допплерометрия 167, 168
Дрожь 19, 177
Другие лекарственные средства 55, 56

Задержка развития плода 158
Задний свод влагалища 142
Защита слизистой 41, 51

Ибупрофен 12, 15, 51
Индекс пульсации (PI) 167
Индометацин 12, 56
Индукция родов 132, 138, 139, 146—152
Индуктирование (индукция) аборта 65, 71—73, 79, 80, 106, 125, 126, 128, 131
Индуктированный аборт 95, 124
Индуктировать аборт 61, 64, 123
Инструментальное вагинальное родоразрешение 133
Инструментальные вагинальные роды 140
Интервал индукция (индуктирование) — аборт 67, 69, 121, 127—130
Интервал индукция — роды (родоразрешение) 144, 148, 149, 151, 153, 154, 156, 157, 161, 162
Интраоперационная кровопотеря 178
Инфузия окситоцина 143, 149, 151, 154, 155, 161

- Карбопрост 62, 67, 77, 121, 122, 127
Кардиотокограмма (КТГ) 135
Кардиотокография 162
Катетер Фолея 166
Кесарево сечение 147, 160, 163, 171, 182
Конечно-диастолический объем крови 168
Кровотечение 43, 64, 70, 78, 85, 87, 88, 105, 110, 113, 118, 157, 176, 180
Крупный плод 147, 160, 171
Кумулятивная экскреция 32
Кумулятивная сила 84
Кумулятивный эффект 152, 153

Лечение (профилактика) гастропатий 12, 15, 51, 52, 58
Лечение язвенной болезни 50
Липоксигеназа 11

Максимальная систолическая скорость (МСС) 169
Материнская смертность 156, 179
Маточная активность 124, 140, 176
Маточная артерия 168, 169
Маточно-плацентарное кровообращение 167, 168
Маточный кровоток 167, 168
Меконий 140, 141, 163, 166
Мета-анализ 47
Метаболизм мизопростола 26, 27 – 29, 31
Метаболиты 17, 28, 30, 31, 33
Метаболизм арахидоновой кислоты 10, 11
Метилэргометрин 174
Методы выполнения аборта 66
Метотрексат 108, 112, 114 – 119, 127
Мефенаминовая кислота 12
Мизопростол (сайтотек) 39, 93 – 95, 134, 147, 161
Мизопростоловая кислота 28, 30 – 38, 54
Мифепристон 59, 63 – 66, 69, 72, 73, 85 – 100, 103 – 113, 115 – 116, 121, 126, 127, 129 – 131, 150, 151
Мониторинг 54, 142, 157, 162, 168
Мультидозы 38
Мультицентровое исследование 44 – 46, 48, 50 – 52, 113, 173

- Напроксен 12, 13, 16, 51
Нарушения сердечного ритма плода 133, 151
Неврологическое повреждение 158
Недоразвитие костей 158
Нежелательная беременность 60, 79, 100, 101
Незрелая шейка матки 132, 135, 137, 139, 146, 149, 154, 155, 157, 159, 161, 164, 165
Некурящие 46
Нелактирующие женщины 48, 49
Несвоевременное излитие (околоплодных) вод 135, 148, 160
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) 44, 49, 56
Неонатальные осложнения 143
Неполный выкидыш 69
Низатидин 57
- Общая продолжительность родов 134, 148, 154
Объем кровопотери 178, 180
Окситоцин 65, 66, 135, 137, 139, 141, 143, 146, 149, 151, 153–157, 161–163, 165–168, 172–178
Омепразол 12
Онапристон 64
Оперативное родоразрешение 133, 146
Опрос пациенток 103, 146
Оптимальная доза мизопростола 91, 140
Острая кровопотеря 182
Оценка состояния шейки матки 132, 162
- Парацетамол 12, 90, 95
Патологическая кровопотеря 95, 113, 150
Патологическая маточная активность 140
Патологические маточные сокращения 143
Первый (I) триместр беременности 8, 9, 53, 60, 69–71, 75, 76, 78, 79, 81–84, 93, 103, 109, 120–122, 127, 131, 139, 140, 158, 168
Перенашивание 139
Пероральное введение простагландинов 89, 134
Пироксикам 15, 51
Планирование раннего терапевтического аборта 68, 80

- Плацебо 13, 15, 41, 42, 44—46, 48—53, 57, 82, 85, 118, 130,
133, 134, 135, 141—143, 151
- Плацента 125
- Плодовый кровоток 167
- Побочные эффекты 12, 18, 19, 63, 69, 77, 78, 82, 86, 94, 112,
119, 121, 131, 175
- Повреждение в области истмуса и внутреннего зева 150
- Подготовка шейки матки 75—79, 81—85, 109, 110, 120, 121,
126, 127, 131
- Показания для терапии мизопростолом 53
- Пороки развития плода 101, 158
- Послеродовое кровотечение 175, 179
- Последовый и ранний послеродовой периоды 150, 170—172
- Предупреждения 53
- Преждевременное излитие (околоплодных) вод 135, 137, 147, 153,
154, 160, 166
- Преиндукция 155, 161, 164, 165
- Препидил 161
- Прерывание беременности 59, 71—73, 93, 94, 98, 107, 110, 112,
113, 115—118, 121—125
- Преэклампсия 152
- Приемлемость терапевтического аборта 79, 115
- Продолжающаяся беременность 90
- Пропранол 57
- Простагландины 10—12, 14—21, 23, 24, 30, 42, 53, 59, 61—68,
71, 76—81, 85—92, 93, 95, 103, 108, 110, 113, 121,
125—128, 131, 133—136, 139, 140, 141, 145, 154, 159,
160—164, 170, 171
- Простагландин E₁ (ПГЕ₁) 135, 159, 171, 177
- Простагландин E₂ (ПГЕ₂) 8, 10, 12, 48, 61, 134, 141, 145,
147—148, 159, 160, 161, 165, 171
- Простациклин 11
- Протективный эффект простагландинов 42
- Противопоказания 53
- Профилактика гастропатий 51, 52
- Психологические эффекты 100
- Пупочная артерия 142, 168
- pH вагины 155, 156

- Разрыв матки 156, 157
Рандомизированные исследования 139
Ранние сроки беременности 54, 65, 72, 80, 107, 111, 167, 168
Ранитидин 15, 40, 41, 47, 48, 57
Раскрытие шейки матки 133, 134, 141
Распределение 27, 31, 39
Ревматоидный артрит 114
Ректальное введение мизопростола 171, 172
Рефрактерные (пептические) язвы 47, 58
Родовозбуждающий эффект 160
Родовозбуждение 159
Роды 93, 132–157, 177
Рофекоксиб 13
Рубец на матке 110
- Свежезамороженная плазма 180, 181
Себестоимость 13, 57, 70, 97, 138, 164
Синтез 14, 21, 22, 42, 48, 64, 87
Синтометрин 171–174
Созревание шейки матки 64, 87, 120, 121, 131, 134, 138, 139, 151, 161
Сократительная деятельность матки 152
Состояние шейки матки 132, 155
Сосудистая резистентность 167
Сосудистые поражения 158
Сочетание мифепристона и мизопростола 73, 86, 90, 93, 94, 97, 98, 100, 106, 110, 130
Спинальные повреждения 158
Способ введения мизопростола 98, 130, 145–148
Сравнительная оценка 84, 145, 159, 165, 168
Сравнительные исследования 49, 50, 57, 72, 76, 81, 106, 113, 128, 153
Средняя концентрация 37
Средняя мозговая артерия 142
Срок беременности 54, 65, 72, 80, 107, 110, 167, 168
Стабильность 11, 19, 20, 21, 67, 89, 91
Страдание плода (дистресс) 140, 142
Страх 80, 96, 106
Структура – активность 23

Сукральфат 12, 15, 52, 57
Сульпростон 62, 66, 67, 88, 89, 121, 126

Тактика лечения 182
Тамоксифен 112, 117—119
Тахисистолия (полисистолия) 152
Терапевтические методы 59, 121
Терапевтический аборт 66, 68, 69, 71, 80, 86, 105—108, 111,
116, 126

Тератогенность 158
Токсичность мизопростала 158
Травматизация мягких родовых путей 150
Травмы мягких тканей 170
Трансвагинальный датчик 151
Трансфузионная терапия 178, 181
Третий (III) период родов 139, 167, 170—175
Тромбоксан 11

Успех индукции родов 139, 152
Ультразвуковое исследование 104
Ускорение созревания шейки матки 134

Фамотидин 12, 57
Фармакология 23, 26
Фармакологический профиль 23
Фармакокинетика 14, 26, 29, 57
Фенацетин 12
Физико-химические свойства 31
Физиологическая самозащита организма 181
Физиология простагландинов 161
Фосфолипиды 11, 42
Фосфолипаза A_2 11

Хирургическое вмешательство 94, 100, 104, 106, 108

Циметидин 12, 15, 41, 42, 47—50, 52, 57

Частота неудач 74, 103
Частота кровотечений 170

Частота сокращений матки 123, 142, 149, 165

Экскреция 27, 32, 33

Экстраамниальное (экстраамниотическое) введение 126, 145

Элиминация 28, 30, 32, 38

Эмбриотоксичность мизопроста 158

Эндоскопия 46, 48, 52

Эндоцервикальное введение геля 145

Эпостан 65

Эргометрин 172, 173, 175

Эритема лица 19

Эффективность мизопроста 15, 39, 45, 48, 52, 74, 100, 155,
156, 161

Эффективность аборта 102

Язвенная болезнь (язва) желудка 12, 14, 15, 40, 44, 48, 49, 54,
55, 57, 58

Язвенная болезнь (язва) 12-перстной кишки 14, 15, 44—48, 50,
55, 57, 58



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНЗДРАВ РОССИИ)**

127994. ГСП-4. Москва.

Рахмановский пер., 3

Телеграф- 485042

Телетайп № 485042

Факс: 504-44-46

E-mail: minzdrav@cnt.ru

Телефон для справок: 927-28-48

Руководителям органов
управления здравоохранением
субъектов Российской Федерации

№ _____

На № _____

О применении препарата
мифегин в акушерско-
гинекологической практике

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет информационное письмо «О применении препарата мифегин в акушерско-гинекологической практике» для использования в работе.

Предлагаем данное письмо направить в акушерско-гинекологические учреждения административных территорий.

Главным акушерам-гинекологами взять под личный контроль использование препарата мифегин в соответствии с утвержденной методикой.

Приложение: на 7 л. в 1 экз.

Заместитель Министра



В.Шарапова

Гаврилова 927 2173

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

УТВЕРЖДАЮ

**Заместитель Министра
здравоохранения
Российской Федерации**



О. В. Шарапова

«15» мая 2002 г.

**О ПРИМЕНЕНИИ ПРЕПАРАТА МИФЕГИН
В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Информационное письмо

**Москва
2002 год**

Проблема репродуктивного здоровья населения становится в настоящее время одним из факторов национальной безопасности государства.

Одним из основных направлений решения задач улучшения репродуктивного здоровья женщин детородного возраста является профилактика непланируемой беременности, снижение числа медицинских и криминальных абортов. Несмотря на большое число современных способов контрацепции, аборт по-прежнему остается основным методом регуляции рождаемости в России.

В структуре материнской смертности ведущей причиной остаются осложнения абортов, доля которых составляет 25 — 30%. В последнее время широкое применение нашло использование щадящих методов прерывания беременности на ранних сроках. Этим, прежде всего, достигается снижение числа осложнений (перфорация матки) как во время операции искусственного прерывания беременности, так и в раннем послеоперационном периоде (кровотечения, острый после-абортный эндометрит).

Одним из современных методов является медикаментозное прерывание беременности на ранних сроках, в том числе применение антипрогестинов. Один из них — мифепристон (действующее вещество препарата мифегин) разработан и лицензирован для прерывания беременности.

Это таблетированный препарат, конкурентный ингибитор прогестерона. Его клинический эффект обусловлен блокированием действия прогестерона на уровне рецепторов. Препарат также является антагонистом андрогенов и глюкокортикоидов.

Применение мифегина одобрено Фармакологическим Комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации, он зарегистрирован и разрешен к клиническому применению. Регистрационный номер — П-8-242 №1011033. Препарат включен в Регистр лекарственных средств России 2000 года.

1. Механизм действия мифепристона.

Мифепристон — вещество, подавляющее действие прогестерона на уровне рецепторов. Препарат повышает сократительную способность миометрия, стимулируя высвобождение интерлейкина-8 в хориодецидуальных клетках, потенцируя тем самым влияние эндогенных простагландинов. В результате действия мифепристона происходит десквамация децидуальной оболочки, экспульсия плодного яйца.

2. Показания для применения мифегина.

Наличие маточной беременности сроком до 49 дней аменореи, считая от первого дня последней менструации.

3. Противопоказания для применения мифегина.

- подозрение на внематочную беременность;
- острая и хроническая почечная недостаточность;
- острая и хроническая печеночная недостаточность;
- хроническая надпочечниковая недостаточность;
- длительная кортикостероидная терапия;
- наличие в анамнезе повышенной чувствительности к мифепристону;
- геморрагические нарушения и лечение антикоагулянтами;
- острые воспалительные заболевания женских половых органов;
- беременность, возникшая на фоне применения внутриматочной контрацепции или после отмены гормональной контрацепции.

4. Необходимые условия для выполнения медикаментозного прерывания беременности.

1. Наличие лицензии в учреждении и у врачей акушеров-гинекологов, применяющих данный метод.
2. Наличие специально подготовленных специалистов.
3. Условия для обеспечения медикаментозного прерывания беременности.

Рекомендуемый набор помещений для организации работы с пациентками, которым применяется вышеуказанный метод:

- кабинет врача;
- стационар;
- предоперационная;
- малая операционная, с оборудованием для выполнения вакуум-аспирации и выскабливания матки (операционный инструментарий и наркозно-дыхательная аппаратура).

Применение препарата требует наличия условий для оказания экстренной медицинской помощи.

4. Медицинская документация:

- амбулаторная карта и карта прерывания беременности;
- книга учета больных в стационаре (дневном или одного дня);
- лист информированного согласия пациентки на прерывание беременности с помощью препарата мифегин;
- операционный журнал;
- бланки направления на гистологическое исследование остатков плодного яйца (по показаниям);
- медицинское оборудование, инструментарий и лекарственные средства, необходимые для прерывания беременности хирургическим путем.

5. Методика медикаментозного аборта с применением препарата мифегин.

Данная методика апробирована и применяется в 22 странах, рекомендована FIAPAC, FDA и прошла клинические испытания в России на базах Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (директор – академик РАМН, вице-президент РАМН В. И. Кулаков) и Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (директор – член-корреспондент РАМН, профессор В. И. Краснополский).

Рекомендуемый объем обследования перед прерыванием беременности:

- анализ крови клинический;
- анализ крови на вирусный гепатит, ВИЧ, RW;
- анализ крови на протромбин, время свертывания;
- анализ крови на группу крови, Rh;
- анализ мочи (крови) на хорионический гонадотропин;
- УЗИ органов малого таза;
- мазок на степень чистоты влагалища.

Первичный осмотр больной (при обращении):

Консультация пациентки для выяснения желания и целесообразности медикаментозного прерывания беременности, беседа об особенностях препарата. Пациентку информируют о порядке прерывания беременности медикаментозным методом, сути метода, возможных побочных реакциях, противопоказаниях к использованию метода.

Повторный осмотр больной (через 2–7 дней):

При желании пациентки прервать беременность оформляется ее согласие на использование препарата.

Информация о возможных осложнениях и о последовательности действий (телефон и адрес дежурной службы).

Схема применения препарата мифегин:

Через 1–1,5 часа после приема пищи (легкий завтрак) пациентка в присутствии врача принимает 3 (три) таблетки мифегина в дозе 200 мг каждая (общая доза 600 мг), запивая половиной стакана кипяченой воды.

Динамическое наблюдение за пациенткой осуществляется в лечебно-профилактическом учреждении в течение 2 (двух) часов. Максимальная концентрация препарата в крови достигается через 1,5 часа. У 10–17% пациенток может наблюдаться чувство дискомфорта внизу живота, слабость, головная боль, тошнота, головокружение; гипертермия, редко рвота. В зависимости от степени выраженности симпто-

мов, требуется дополнительная медикаментозная коррекция состояния пациентки (церукал, анальгин и др.)

Осмотр больной через 36—48 ч после приема препарата. С целью усиления эффекта мифепристона применяется синтетический аналог простагландина E_1 — мизопростол (сайтотек) в дозе 400 мг (2 таблетки по 200 мг).

В дальнейшем за пациенткой осуществляется динамическое наблюдение в течение 4—6 часов. В связи с приемом простагландинов в 10—17% случаев может наблюдаться тошнота, головокружение, головные боли, рвота, гипертермия, в связи с чем, учитывая степень выраженности симптомов, показана дополнительная медикаментозная коррекция состояния пациентки.

Осмотр больной через 7—10 дней после приема простагландинов. Контрольное УЗИ матки через 7—10 дней для исключения неполного аборта, определения состояния половых органов.

6. Симптомы и течение медикаментозного аборта.

Медикаментозный аборт или индуцированный выкидыш протекает по типу менструальноподобной реакции и характеризуется:

- появлением тянущих болей внизу живота легкой и средней интенсивности;

- кровянистыми выделениями из половых путей (начало кровянистых выделений в среднем через 24—48 часов после приема препарата, длительностью от 5 до 14 дней (в среднем 9 дней) в виде умеренных или обильных кровянистых выделений. Во время выхода плодного яйца могут отмечаться умеренные схваткообразные боли и усиление кровянистых выделений.

У 90% пациенток медикаментозный аборт протекает без каких-либо жалоб.

Эффективность данной схемы по результатам клинических испытаний, проведенных в России, достигает 92%, в других странах — 98,5%. Полное восстановление менструального цикла в течение первого месяца после индуцированного выкидыша происходит у 80% пациенток. Неблагоприятного влияния данной препарата на дальнейшую репродуктивную функцию не было отмечено ни в одном случае.

7. Возможные осложнения медикаментозного аборта:

- прогрессирование беременности (0—1,5%);
- неполный выкидыш (1,3—4,6%);
- обильное маточное кровотечение (0—1,4%).

Все эти осложнения требуют хирургического лечения (вакуум-аспирация или кюретаж полости матки).

8. Преимущества медикаментозного прерывания беременности.

1. Отсутствие риска, связанного с анестезией и хирургическим вмешательством, механического повреждения эндометрия и миометрия, травматизации цервикального канала, сосудов матки.

2. Отсутствие неизбежной психозмоциональной травмы, возникающей при аборте, выполненном хирургическим путем.

3. Снижение риска восходящей инфекции и связанных с ней осложнений (развитие спаечного процесса, непроходимости маточных труб).

4. Отсутствие неблагоприятного влияния на дальнейшую репродуктивную функцию женщин, что особенно важно для первобеременных.

5. Препарат может быть применен на самых ранних стадиях беременности.

9. Особенности применения мифегина.

Высокая эффективность в хорошая переносимость препарата значительно расширяют область его применения. Вместе с тем, следует учитывать ряд особенностей использования препарата у отдельных групп пациенток:

1. Лактация. Грудное вскармливание следует прекратить на 14 дней после приема мифегина.

2. Осторожность следует соблюдать при использовании препарата у больных бронхиальной астмой и хроническими обструктивными заболеваниями легких; у пациенток с сердечно-сосудистыми заболеваниями или предрасположенностью к ним; не рекомендуется использовать препарат у пациенток с почечной и печеночной недостаточностью.

3. Следует избегать применения нестероидных противовоспалительных средств, включая аспирин, так как они могут повлиять на эффективность лечения.

Информационное письмо подготовлено Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН.