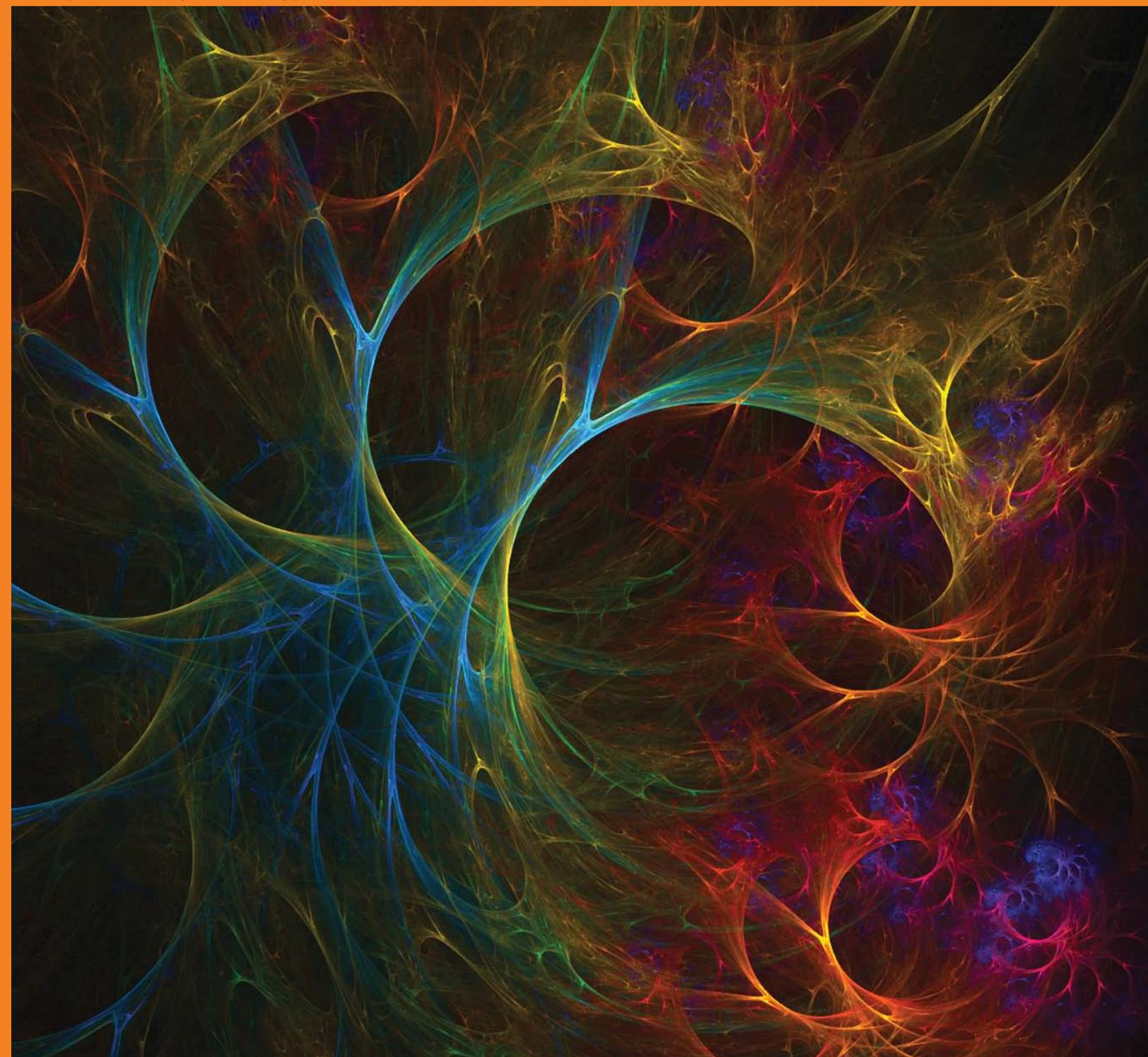


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 1

www.gynecology.su

Вопросы безопасности применения дротаверина в акушерской практике

Джобава Э.М.

Медицинский центр «МДМ клиника»,
Россия, 125284, Москва, Ленинградский проспект, 33, к. 1

Резюме

Вопросы безопасности фармакотерапии во время беременности в последние годы приобретают все большее значение и актуальность. Это связано с ростом у детей частоты болезней с неясной этиологией или предположительно генетически детерминированных состояний (аутизм, психические заболевания, онкология, ожирение, диабет и др.). В связи с этим все больше внимания уделяется вопросам эпигенетического или фетального программирования, влияния различных факторов на данные процессы и вопросам обоснованности и безопасности применения лекарственных препаратов в течение периода гестации и при лактации, а также за 3-9 месяцев до зачатия (периконцепционный период).

Ключевые слова

Дротаверин, безопасность, беременность, абдоминальная боль, шейка матки.

Статья поступила: 19.02.2018 г.; в доработанном виде: 12.03.2018 г.; принята к печати: 30.03.2018 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Джобава Э.М. Вопросы безопасности применения дротаверина в акушерской практике. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 54-60. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.054-060.

Safety aspects of using drotaverine in obstetric patients

Dzhobava E.M.

Medical Center «MDM clinic»

33, k. 1, Leningradskiy prospekt, Moscow, 125284, Russia

Summary

Safety of pharmacotherapy during pregnancy is of paramount importance for the woman and the fetus. There is an increasing number of pediatric diseases with unclear or presumably genetic etiology (autism, mental illness, oncology, obesity, diabetes, etc.). In this respect, more attention is being paid to the epigenetic or fetal programming, and the safety of pharmacotherapy during the gestation period and lactation, as well as 3-9 months before conception (periconception period).

Key words

Drotaverine, safety, pregnancy, abdominal pain, cervix.

Received: 19.02.2018; **in the revised form:** 12.03.2018; **accepted:** 30.03.2018.

Conflict of interests

The author declares she has nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

For citation

Dzhobava E.M. Safety aspects of using drotaverine in obstetric patients. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (1): 54-60 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.054-060.

Corresponding author

Address: 33, k. 1, Leningradskiy prospekt, Moscow, 125284, Russia.

E-mail: super.lis9@yandex.ru (Dzhobava E.M.).

Введение

Вопросы безопасности фармакотерапии во время беременности в последние годы приобретают все большее значение и актуальность. Это связано с ростом у детей частоты болезней с неясной этиологией или предположительно генетически детерминированных состояний (аутизм, психические заболевания, онкология, ожирение, диабет и др.). В связи с этим все больше внимания уделяется вопросам эпигенетического или фетального программирования, влияния различных факторов на данные процессы и вопросам обоснованности и безопасности применения лекарственных препаратов в течение периода гестации и при лактации, а также за 3-9 месяцев до зачатия (периконцепционный период).

Беременность и фармакотерапия

Беременность – особое физиологическое состояние женщины, при котором к назначению лекарственных препаратов необходимо подходить с максимальной осторожностью. Большинство препаратов имеют серьезные ограничения или противопоказания для применения во время беременности. Это в основном связано с тем, что с этической точки зрения клинические испытания на беременных запрещены (равно как и на детях). И возможно проводить только наблюдательные постмаркетинговые исследования, корректируя информацию об эффективности и безопасности применения препарата у беременных на основании

суммарного опыта отдельных публикаций результатов таких исследований. Поэтому, если в инструкции по применению препарата беременность отмечена в показаниях или имеются отдельные указания об уже известной и доказанной безопасности применения препарата во время беременности, это является результатом огромного количества годами накопленного опыта. Важно помнить, что во время беременности отмечается ряд физиологических изменений в организме женщины, ассоциированных с метаболизмом, которые влияют на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов, что необходимо учитывать при назначении фармакотерапии. К сожалению, полностью избежать применения лекарственных препаратов во время беременности не представляется возможным, поэтому очень важно рационально подходить к вопросу выбора терапии при той или иной патологии [1].

Общепринятым правилом клинической фармакологии в акушерской практике является применение лекарственного средства (ЛС) в минимальной действующей дозе на протяжении минимального промежутка времени с целью минимизации возможных побочных эффектов на плод [2]. Фармакотерапия во время беременности основывается на двух важных принципах: клиническая и лабораторная эффективность и максимальная безопасность. При этом необходимо всегда учитывать срок гестации, анамнез пациентки и другие параметры.

Абдоминальная боль при беременности

В идеале беременные должны состоять на учете по беременности с начала I триместра согласно имеющимся приказам и стандартам ведения и обследования. Однако беременные могут обращаться к акушеру-гинекологу и с различными жалобами. Одной из самых частых жалоб во время беременности является боль в животе. Абдоминальная боль при беременности может носить характер висцеральной, париетальной, соматической или неврологической. И в первую очередь данный синдром нуждается в дифференциальной диагностике, поскольку это принципиально важно для выработки дальнейшей стратегии и тактики ведения пациентки. Необходимо сразу отметить, что более половины случаев абдоминальной боли при беременности носят висцеральный характер. Висцеральная боль возникает вследствие растяжения или спазма органов желудочно-кишечного тракта, характеризуется нечеткой локализацией преимущественно в мезогастральной области, поскольку афферентные нервные волокна имеют мультисегментную и билатеральную иннервацию от спинного мозга [3]. Спазм гладкомышечных клеток является универсальным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе функциональной абдоминальной боли. Поэтому применение спазмолитических препаратов позволяет снизить внутрипросветное давление и тонус стенок полого органа без непосредственного вмешательства в механизмы болевой чувствительности [4].

Фармакология спазмолитиков

По механизму действия выделяют миотропные и нейротропные спазмолитики. Широкое использование при беременности получили спазмолитики миотропного действия, а именно, ингибиторы фосфодиэстеразы ввиду их разрешенного применения при гестации [5]. Фосфодиэстераза (ФДЭ) представляет собой группу ферментов, гидролизующих фосфодиэфирную связь. Активность циклической ФДЭ, которая действует на циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический гуанидинмонофосфат (цГМФ), была впервые описана в 1962 году. В течение 1970-1980 годов активно изучалась биохимическая и функциональная роль данного фермента. Ионнообменная хроматография позволила обнаружить различные фракции ФДЭ и дифференцировать их по субстратной специфичности и чувствительности к системе «кальций-кальмодулин». На сегодняшний день известно 11 типов ФДЭ, которые в разных концентрациях содержатся в разных тканях. Например, ФДЭ I и II типа преимущественно содержатся в мозговой ткани, ФДЭ IV типа – в гладкой мускулатуре полых органов, ФДЭ III и V типа – в мышечных клетках сердца и сосудов [6]. Ингибиторы фосфодиэстераз успешно применяют в терапии в зависимости от преследуемых целей. Наиболее известные представители этой группы препаратов – папаверин и дротаверин, которые благо-

даря инактивации фермента повышают уровень цАМФ и уменьшают накопление кальция в гладкомышечных клетках. Эти процессы приводят к снижению двигательной активности и расслаблению гладкой мускулатуры [7, 8].

Папаверин был выделен из опия более 100 лет назад. По своему механизму действия папаверин обладает неизбирательной активностью по отношению к различным типам ФДЭ. Неселективность папаверина объясняет возможность развития побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (вследствие блокады ФДЭ III типа возможно развитие ряда электрофизиологических эффектов, включая положительный инотропный и отрицательный батмотропный эффекты, приводящих к развитию нарушения ритма, таких как частичная или полная атриовентрикулярная блокада и желудочковая экстрасистолия), центральной нервной системы (при больших дозах препарата отмечается седативный эффект с возникновением сонливости), а также повышение активности трансаминаз печени [4, 9].

В дальнейшем молекула папаверина была подвергнута химической модификации, что привело к созданию дротаверина – селективного ингибитора ФДЭ IV типа. Избирательность в отношении определенного типа фермента обуславливает высокую спазмолитическую активность дротаверина в отношении спастических состояний желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей и мочеполовой системы при наличии благоприятного профиля безопасности и отсутствии серьезных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Кроме того, препарат обладает большей биодоступностью, чем его предшественник [10-12].

Высокая эффективность и безопасность дротаверина была подтверждена в крупных международных многоцентровых постмаркетинговых исследованиях с участием значительного количества пациентов с абдоминальной болью [12]. Следует отметить, что большинство постмаркетинговых исследований выполнены на оригинальном дротаверине. Также накоплены результаты сравнительных исследований оригинального дротаверина с воспроизведенными копиями, которые позволяют сделать вывод об их неэквивалентности [13]. Это не дает возможности в полной мере переносить данные об эффективности и безопасности оригинального дротаверина на его дженерики.

При выборе спазмолитического препарата актуальным является не только действующее вещество, но и лекарственная форма препарата. Существует несколько самых распространенных вариантов: таблетки, ректальные суппозитории и раствор для инъекций. Лекарственные препараты в форме раствора для инъекций применяются чаще всего в неотложной терапии спастических состояний, не подходят для самостоятельного применения и требуют специально обученного медицинского персонала для проведения манипуляции [14, 15].

Применение препаратов в форме ректальных суппозиториях является альтернативным способом введения ЛС в организм человека и используется лишь в определенных ситуациях, когда самостоятельный прием препарата невозможен или затруднен при наличии судорожного синдрома, тошноты или рвоты, а также при необходимости создания высокой локальной концентрации препарата непосредственно в прямой кишке. Применение данной лекарственной формы характеризуется высокой внутри- и межвидовой вариабельностью абсорбции, что может привести к замедлению или же ускорению высвобождения препарата, сопоставимым с болюсным введением, что характеризуется непредсказуемостью эффекта и высокой вероятностью развития побочных эффектов. Вопрос приверженности к терапии в выполнении врачебных рекомендаций также создает определенные сложности при использовании ректальных суппозиториях [16].

Вопросы безопасности при беременности. Плод как пациент

Проблеме безопасности применения миотропного спазмолитика дротаверина у беременных посвящен ряд наблюдательных ретроспективных исследований по типу «случай-контроль», проведенных на основании базы данных Венгерского регистра врожденных аномалий [17-19].

В исследовании А. Czeizel и J. Racz, охватывающем временной промежуток с 1980 по 1987 годы, было

оценено потребление ЛС более чем у 33000 беременных [17]. Все пациентки были разделены на 3 группы следующим образом (**рис. 1**): группа index patients включала женщин, у которых родились дети с врожденными аномалиями (10698 пациенток, из которых 992 принимали дротаверин); группа negative controls – женщины, у которых родились дети без аномалий и которые были соотнесены с каждым ребенком из группы index patients по полу, неделе рождения и региону проживания (21546 пациенток, из которых 1960 принимали дротаверин); группа positive controls – женщины из группы index patients, у которых родились дети с синдромом Дауна, не связанным с приемом ЛС (828 пациенток, из которых 85 принимали дротаверин).

Результаты проведенного исследования показали, что процент применения дротаверина в трех группах оказался сопоставимым, и рассчитанное отношение шансов между группами index patients и negative controls составило 1,02 (95% ДИ 0,94-1,11; статистически незначимо), между группами index patients и positive controls – 0,89 (95% ДИ 0,71-1,13; статистически незначимо), что позволило заключить, что прием дротаверина не приводит к развитию врожденных аномалий у детей, рожденных женщинами, принимавшими препарат во время беременности [17].

В дальнейшем с 1980 по 1991 годы А. Czeizel и М. Rockenbauer исследовали влияние ЛС на развитие плода у почти 50000 беременных [18]. Методология распределения пациенток на 3 группы была идентич-

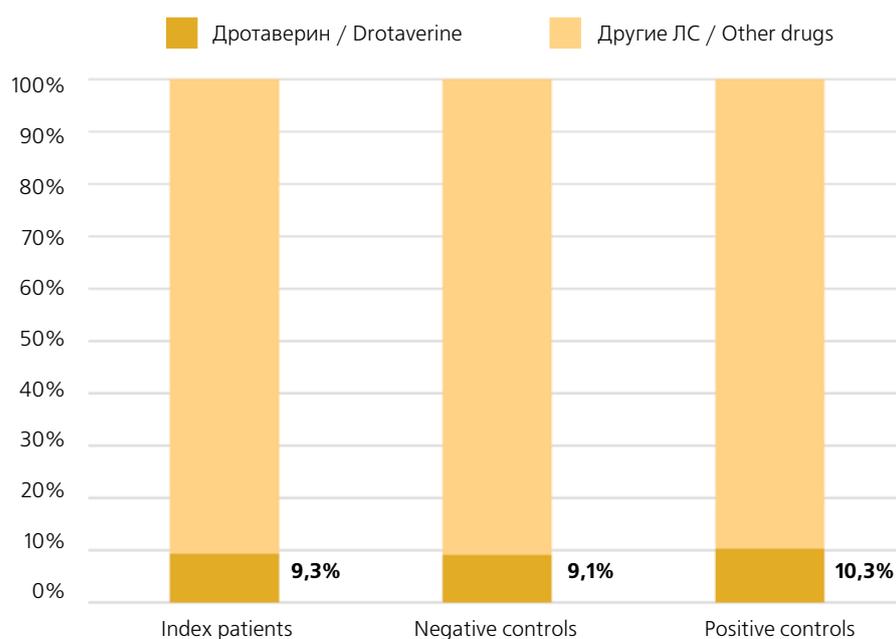


Рисунок 1. Распределение пациенток по группам [17].

Примечание: Index patients – изучаемая группа пациентов; Negative controls – отрицательный контроль; Positive controls – положительный контроль.

Figure 1. Groups of patients under examination [17].

ной с исследованием A. Czeizel и J. Racz [17]. Анализ базы данных показал, что доля женщин, принимавших дротаверин в группе index patients, составила 9,4%, в группе negative controls – 9,5%, в группе positive controls – 7,9% (рис. 2), что позволило авторам заключить об отсутствии увеличения потребления дротаверина беременными, у которых родились дети с врожденными аномалиями.

В ретроспективном наблюдательном исследовании E. Medveczky et al. изучали риск развития дефектов нервной трубки, таких как анэнцефалия и врожденная спинномозговая грыжа, у 61828 женщин, употреблявших лекарственные препараты на протяжении беременности [19].

Пациентки были разделены на 2 группы: группу популяционного контроля составили женщины, у которых родились здоровые дети (n = 38151), и группу пациенток с новорожденными, родившимися с дефектами развития (n = 22475). Оценивали влияние 542 лекарственных препаратов, принимавшихся на втором месяце беременности (критический период развития дефектов нервной трубки). Лекарства со схожей химической структурой были объединены.

В результате из 121 химического соединения только окситетрациклин, карбамазепин и вальпроевая кислота имели связь с развитием дефектов нервной трубки. Для дротаверина данная связь выявлена не была [19]. В целом, по результатам ретроспективных исследований, не было выявлено тератогенного и эмбриотоксического влияния дротаверина [11].

Вопросы безопасности при беременности. Влияние на миометрий и шейку матки

Другим важным аспектом в терапии беременных является безопасность в отношении главного органа в столь важный промежуток времени – матки. Правильное функционирование матки (как шейки, так и ее тела) определяет течение и исходы беременности, и, соответственно, состояние здоровья ребенка в последующие периоды его жизни.

Физиологические изменения, происходящие в шейке матки во время беременности, определяются изменениями преимущественно в соединительной ткани. Так, хорошо известно, что основу шейки матки составляет соединительная ткань в сочетании с иммунокомпетентными клетками (Т- и В-лимфоцитами, клетками Лангерганса, лейкоцитами), фибробластами и миоцитами. Известно, что во время I и II триместров беременности внеклеточную основу фиброзной соединительной ткани шейки матки составляют коллагеновые волокна и эластин, разделенные основной субстанцией (межклеточное вещество). В верхней трети шейки матки сосредоточено больше гладкомышечных волокон, во влагалищной части отмечается преобладание соединительной ткани [20]. Общее количество коллагена составляет до 77% от сухого остатка шейки матки, а в сочетании с эластином доля соединительной ткани достигает 85% [21]. С увеличением срока гестации отмечается постепенное перераспределение тканей и замещение мышечной ткани на

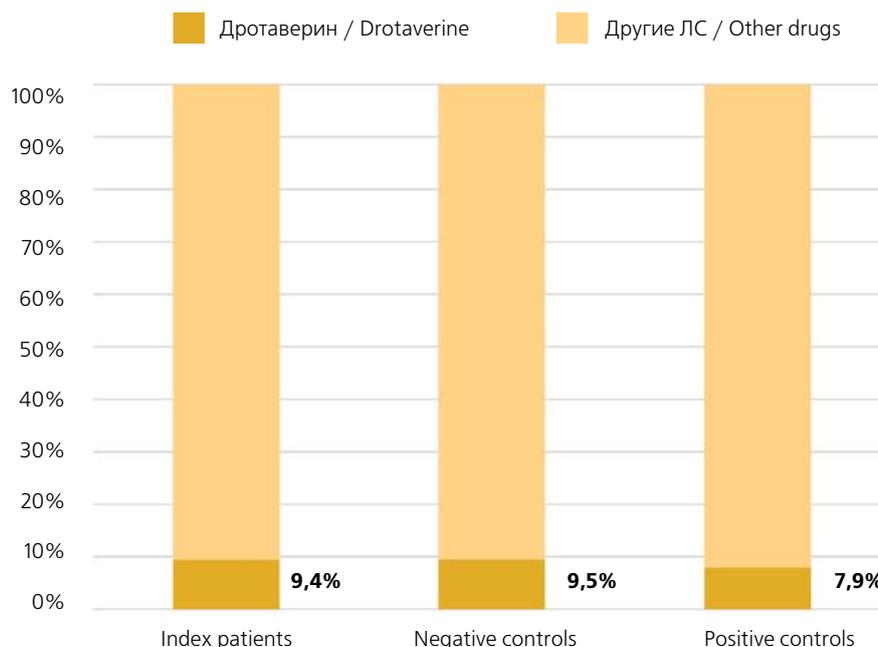


Рисунок 2. Распределение пациенток по группам [18].

Примечание: Index patients – изучаемая группа пациентов; Negative controls – отрицательный контроль; Positive controls – положительный контроль.

Figure 2. Groups of patients under examination [18].

соединительную; формируются «молодые» коллагеновые волокна, для которых характерна большая гидрофильность и гибкость, что обеспечивает шейке матки амортизационные свойства и резистентность (стабильность, устойчивость), что дает возможность матке выполнять роль плодместилища [20]. В процессе ремоделирования шейки матки и ее физиологического размягчения при приближении родовой деятельности отмечается изменение организации коллагеновых волокон, в результате чего они становятся более растворимыми и рыхлыми; в межклеточном пространстве накапливаются гиалуроновая кислота и протеогликаны, что определяет «зрелость» шейки матки. Таким образом, изменения шейки матки на протяжении беременности в большинстве своем определяются функциональной перестройкой соединительнотканного компонента; изменения в гладкомышечных клетках носят незначительный характер ввиду их минимального количества, что характеризуется низким содержанием фермента ФДЭ [22, 23]. С анатомо-физиологической точки зрения изменения, происходящие в матке на протяжении всего срока гестации, позволяют предположить, что риск неблагоприятного воздействия селективного ингибитора ФДЭ IV типа дротаверина на шейку матки до начала родовой деятельности, особенно в первой половине беременности, отсутствует ввиду преобладания соединительнотканых изменений над гладкомышечными, а также ввиду селективности действия препарата в целом. Динамика активности и концентрации фермента ФДЭ характерна для миометрия тела матки с учетом особенностей ее строения и функций. В миометрии тела матки в процессе беременности происходит постепенное увеличение содержания

ферментов ФДЭ. При оценке общей активности ферментов (без учета изоформ) было показано, что пик приходится на вторую половину беременности [24]. Исследования, посвященные определению концентрации определенных типов фермента ФДЭ, показали, что содержание ФДЭ IV типа постепенно нарастает в теле матки только к III триместру беременности, в связи с чем можно говорить и о нарастающем эффекте дротаверина как спазмолитика с увеличением срока беременности [24, 25].

Заключение

Фармакотерапия при беременности остается краеугольным камнем в акушерско-гинекологической практике. При выборе спазмолитического препарата для купирования абдоминальной боли висцерального характера во время беременности, вызванной спазмом гладкомышечных клеток, важно подходить к выбору препарата с позиций максимальной безопасности как для беременной, так и для плода. Селективный ингибитор фермента ФДЭ IV типа дротаверин характеризуется благоприятным профилем безопасности, отсутствием тератогенного, эмбриотоксического действия, а также неблагоприятного воздействия на течение беременности, в том числе на шейку матки до начала родовой деятельности. Однако, при необходимости применения дротаверина во время беременности следует соблюдать осторожность и использовать его только после оценки соотношения потенциальной пользы для матери и возможного риска для плода. На основании регламентирующих документов (инструкция, протоколы, приказ) возможно применение дротаверина во время беременности по показаниям, описанным в инструкции.

Литература:

- Sachdeva P., Patel B.G., Patel B.K. Drug use in pregnancy; a point to ponder! *Indian J Pharm Sci.* 2009; 71 (1): 1-7.
- Клиническая фармакология: национальное руководство [Под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009: 976 с.
- Carpell M.S., Friedel D. Abdominal pain during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am.* 2003; 32: 1-58.
- Елизаветина Г.А., Минущин О.Н. Рациональный подход к выбору спазмолитиков для купирования абдоминальной боли. *Consilium medicum.* 2011; 8: 57-60.
- Государственный реестр лекарственных средств. URL: www.grls.rosminzdrav.ru. [Дата доступа: 05.03.2018].
- Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: A new target for the development of specific therapeutic agents. *Pharmacol Ther.* 2006; 109 (3): 366-98.
- Клиническая фармакология: учебник [Под ред. В.Г. Кукеса]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013: 1056 с.
- Черкасова Н.Ю., Фомина А.В., Филиппова О.В. Анализ рынка лекарственных средств для лечения дисменореи. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2013; 6 (3): 36-40.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Папаверин, суппозитории ректальные. Регистрационный номер ЛП-003815. URL: www.lsgeotar.ru/papaverin-16209.html. [Дата доступа: 05.03.2018].
- Леонова М.В. Место дротаверина среди современных спазмолитиков. *РМЖ.* 2011; 19 (17): 1100-6.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Но-шпа®, таблетки. Регистрационный номер П N011854/02-050713. URL: medi.ru/instrukciya/no-shpa-tabletki_1524/. [Дата доступа: 05.03.2018].
- Унанян А.Л., Алимов В.А., Аракелов С.Э., Афанасьев М.С., Бабурич Д.В., Блинов Д.В., Гуриев Т.Д., Зимовина У.В., Кадырова А.Э., Коссович Ю.М., Полонская Л.С. Фармакоэпидемиология использования оригинального дротаверина при дисменорее: результаты международного многоцентрового исследования. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2014; 7 (3): 44-50.
- Дижевская Е.В. Обмен научными данными и экспертными мнениями по фармакотерапии и в течение беременности: традиционные и современные подходы. III Международный экспертный совет по проблемам дефицита магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015; 9 (4): 93-101.
- Maklári L., Tury P. NO-SPA® in the oxylogical practice for the treatment of abdominal spastic conditions and acute cardiovascular cases. *Ther Hung (English edition).* 1989; Special issue: 3-20.
- Гаврилов А.С. Фармацевтическая технология. Изготовление лекарственных препаратов: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010: 624 с.
- Rectal, vaginal, and uteral delivery. In: Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care [Eds. A. Desai, M. Lee]. *American Society of Health-System Pharmacists.* 2007: 95-103. ISBN-13: 9781585281367.

17. Czeizel A., Rác J. Evaluation of drug intake during pregnancy in the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies. *Teratology*. 1990; 42 (5): 505-12.
18. Czeizel A.E., Rockenbauer M. The evaluation of Drotaverine intake during pregnancy on fetal development. *Prenat Neonat Med*. 1996; 1: 137-46.
19. Medveczky E., Puhó E., Czeizel E.A. The use of drugs in mothers of offspring with neural-tube defects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13 (7): 443-55.
20. Глаголева Е.А., Михайлова О.И., Балушкина А.А. Способы подготовки шейки матки к родам. *РМЖ*. 2010; 18 (9): 613-6.
21. Myers K.M., Feltovich H., Mazza E. et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech*. 2015; 48 (9): 1511-23.
22. Timmons B., Akins M., Mahendroo M. Cervical Remodeling during Pregnancy and Parturition. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21 (6): 353-61.
23. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction*. 2012; 143 (4): 429-38.
24. Leroy M.J., Lugnier C., Merezak A. et al. Isolation and characterization of the rolipram-sensitive cyclic amp-specific phosphodiesterase (type IV PDE) in human term myometrium. *Cell Signal*. 1994; 6 (4): 405-12.
25. Tripti N., Jyoti J. To compare and evaluate the efficacy and safety of drotaverine and valethamate bromide. *J Obstet Gynecol*. 2009; 59 (4): 324-31.

References:

1. Sachdeva P., Patel B.G., Patel B.K. Drug use in pregnancy; a point to ponder! *Indian J Pharm Sci*. 2009; 71 (1): 1-7.
2. Clinical pharmacology: national guideline [Klinicheskaya farmakologiya: nacional'noe rukovodstvo (Pod red. Yu.B. Belousova, V.G. Kukesa, V.K. Lepahina, V.I. Petrova)]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2009: 976 s (in Russian).
3. Cappell M.S., Friedel D. Abdominal pain during pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am*. 2003; 32: 1-58.
4. Elizavetina G.A., Minushkin O.N. Rational approach to the choice of antispasmodics for relief of abdominal pain [Racional'nyj podhod k vyboru spazmolitikov dlya kupirovaniya abdominal'noj boli]. *Consilium medicum*. 2011; 8: 57-60 (in Russian).
5. State Register of Medicinal Products. [URL: www.grls.rosminzdrav.ru](http://www.grls.rosminzdrav.ru) (in Russian). [Accessed: 05.03.2018].
6. Lugnier C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) superfamily: A new target for the development of specific therapeutic agents. *Pharmacol Ther*. 2006; 109 (3): 366-98.
7. Clinical pharmacology: textbook [Klinicheskaya farmakologiya: uchebnik (Pod red. V.G. Kukesa)]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2013: 1056 s (in Russian).
8. Cherkasova N.Yu., Fomina A.V., Filippova O.V. Analysis of medicines market for dysmenorrhea treatment [Analiz rynka lekarstvennyh sredstv dlya lecheniya dismenorei]. *FARMAKOEKONOMIKA i farmakoepidemiologiya*. 2013; 6 (3): 36-40 (in Russian).
9. Instructions for medical use of Papaverine, suppositories rectal [Instrukciya po medicinskomu primeniyu lekarstvennogo preparata Papaverin, suppozitorii rektal'nye]. Registracionnyj nomer LP-003815. [URL: www.lsgeotar.ru/papaverin-16209.html](http://www.lsgeotar.ru/papaverin-16209.html) (in Russian). [Accessed: 05.03.2018].
10. Leonova M.V. Place of drotaverin among modern spasmolytics [Mesto drotaverina sredi sovremennyh spazmolitikov]. *RMZh*. 2011; 19 (17): 1100-6 (in Russian).
11. Instructions for medical use of drug No-Spa®, tablets [Instrukciya po medicinskomu primeniyu lekarstvennogo preparata No-Spa®, tabletki]. Registracionnyj nomer P N011854/02-050713. [URL: www.farmakoeconomika.ru/instrukciya/no-shpa-tabletki_1524/](http://www.farmakoeconomika.ru/instrukciya/no-shpa-tabletki_1524/) (in Russian). [Accessed: 05.03.2018].
12. Unyanan A.L., Alimov V.A., Arakelov S.E., Afanasyev M.S., Baburin D.V., Blinov D.V., Guriev T.D., Zimovina U.V., Kadyrova A.E., Kossovich Yu.M., Polonskaya L.S. Pharmacoepidemiology of original drotaverine use in dysmenorrhea: the results of international multicentre study [Farmakoepidemiologiya ispol'zovaniya original'nogo drotaverina pri dismenoree: rezul'taty mezhdunarodnogo mnogocentrovogo issledovaniya]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2014; 7 (3): 44-50 (in Russian).
13. Dizhevskaya E.V. Exchange of scientific data and expert opinions on pharmacotherapy and during pregnancy: traditional and modern approaches. III International Expert Council on Magnesium Deficiency in Obstetrics and Gynecology [Obmen nauchnymi dannymi i ekspertnymi mneniyami po farmakoterapii i v techenie beremennosti: tradicionnye i sovremennye podhody. III Mezhdunarodnyj ekspertnyj sovet po problemam deficita magniya v akusherstve i ginekologii]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2015; 9 (4): 93-101 (in Russian).
14. Maklári L., Tury P. NO-SPA® in the oxylogical practice for the treatment of abdominal spastic conditions and acute cardiovascular cases. *Ther Hung (English edition)*. 1989; Special issue: 3-20.
15. Gavrilov A.S. Pharmaceutical technology. Manufacturing of medicines: textbook [Farmaceuticheskaya tekhnologiya. Izgotovlenie lekarstvennyh preparatov: uchebnik]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2010: 624 s (in Russian).
16. Rectal, vaginal, and uteral delivery. In: Gibaldi's Drug Delivery Systems in Pharmaceutical Care [Eds. A. Desai, M. Lee]. *American Society of Health-System Pharmacists*. 2007: 95-103. ISBN-13: 9781585281367.
17. Czeizel A., Rác J. Evaluation of drug intake during pregnancy in the Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies. *Teratology*. 1990; 42 (5): 505-12.
18. Czeizel A.E., Rockenbauer M. The evaluation of Drotaverine intake during pregnancy on fetal development. *Prenat Neonat Med*. 1996; 1: 137-46.
19. Medveczky E., Puhó E., Czeizel E.A. The use of drugs in mothers of offspring with neural-tube defects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004; 13 (7): 443-55.
20. Glagoleva E.A., Mikhailova O.I., Balushkina A.A. Methods of preparing the cervix for childbirth [Sposoby podgotovki shejki матки k rodam]. *RMZh*. 2010; 18 (9): 613-6 (in Russian).
21. Myers K.M., Feltovich H., Mazza E. et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech*. 2015; 48 (9): 1511-23.
22. Timmons B., Akins M., Mahendroo M. Cervical Remodeling during Pregnancy and Parturition. *Trends Endocrinol Metab*. 2010; 21 (6): 353-61.
23. Mahendroo M. Cervical remodeling in term and preterm birth: insights from an animal model. *Reproduction*. 2012; 143 (4): 429-38.
24. Leroy M.J., Lugnier C., Merezak A. et al. Isolation and characterization of the rolipram-sensitive cyclic amp-specific phosphodiesterase (type IV PDE) in human term myometrium. *Cell Signal*. 1994; 6 (4): 405-12.
25. Tripti N., Jyoti J. To compare and evaluate the efficacy and safety of drotaverine and valethamate bromide. *J Obstet Gynecol*. 2009; 59 (4): 324-31.

Сведения об авторах:

Джобава Элисо Мурмановна – д.м.н., профессор, медицинский центр «МДМ клиника». Тел.: 8(925)7110155. E-mail: super.lis9@yandex.ru.

About the author:

Dzhobava Eliso Murmanovna – MD, Professor, Medical Center «MDM clinic». Tel.: 8(925)7110155. E-mail: super.lis9@yandex.ru.