

Применение синтетического аналога простагландина E₁ для подготовки шейки матки и индукции родов

Евтушенко И.Д., Махмутходжаев А.Ш., Иванова Т.В., Паршина О.В., Рыжова И.А., Куфарева Т.И., Попова В.Н.

Use of prostaglandin synthetic analogue E₁ for uterus cervix preparation and labor induction

Yevtushenko I.D., Makhmutkhodzhayev A.Sh., Ivanova T.V., Parshina O.V., Ryzhova I.A., Kufareva T.I., Popova V.N.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Евтушенко И.Д., Махмутходжаев А.Ш., Иванова Т.В. и др.

С целью сравнительного анализа эффективности интравагинального введения синтетического аналога простагландина E₁ мизопростола («Сайтотек») и интрацервикального введения простагландина E₂ динопростона (гель «Препидил») для подготовки шейки матки и индукции родов при доношенной беременности проведено клиническое проспективное исследование 90 женщин с доношенной беременностью, имеющих показания для родовозбуждения при неудовлетворительной зрелости шейки матки. Беременным 1-й группы (n = 44) интравагинально вводили мизопропростол в дозе 25 мкг через каждые 4 ч не более 3 раз. Повторное введение препарата не проводили в случае отхождения вод или развития родовой деятельности. Беременным 2-й группы (n = 46) однократно интрацервикально вводили динопростон. Применение мизопростола в 2 раза чаще сопровождалось самостоятельным началом родовой деятельности, чем при использовании динопростона. Количество влагалищных родов в течение 12 и 24 ч наблюдения было достоверно больше, а продолжительность времени от начала введения препарата до родоразрешения достоверно меньше в группе женщин, получавших мизопропростол, по сравнению с группой пациенток, получавших динопростон. Не было выявлено различий между исследуемыми группами в частоте развития симптомов гиперстимуляции матки, продолжительности родов, частоте абдоминального и влагалищного родоразрешений, а также перинатальных исходах.

Ключевые слова: мизопропростол, простагландины, индукция родов.

A clinical prospective examination of 90 women with complete pregnancy and indications for labor induction because of unsatisfactory maturity of uterus cervix has been made. The aim was to create a comparative analysis of efficiency of intravaginal introduction of prostaglandin synthetic analogue E₁ misoprostol («Sytotec») and intracervical introduction of prostaglandin E₂ dinoprostone («Prepidil» gel) for uterus cervix preparation and labor induction at complete pregnancy. Misoprostol in a dose of 25 mkg has been introduced to pregnant women of the 1 group (n=44), every 4 hours not more than 3 times. In case of discharge of waters or labor activity the second introduction has not been done. Dinoprostone has been introduced intracervically in a single dose to pregnant women of the 2 group (n=46). The use of misoprostol has been accompanied by spontaneous beginning of labor activity by 2 times more often than the use of dinoprostone. The quantity of vaginal births within 12 and 24 hours of observation has been surely greater and the duration of time between the beginning of introduction and labor has been surely smaller in the group of women received misoprostol as compared to the one received dinoprostone. It has not been revealed any differences between examined groups by the frequency of uterus hyperstimulation symptom development, labor duration, frequency of abdominal and vaginal labor, as well as perinatal outcomes.

Key words: misoprostol, prostaglandin, labor induction.

УДК 618.4—0.89.163:577.15

Введение

Известно, что характер течения и исход родов во многом зависят от степени биологической го-

товности беременной женщины [3]. Изменения, происходящие в шейке матки в последние недели беременности, в частности степень ее зрелости, являются наиболее важными прогностическими факторами благополучного течения родов и успеха при проведении родовозбуждения [10]. В то же время в акушерской практике часто приходится сталкиваться с ситуациями, когда необходимо проведение родовозбуждения у беременных при неудовлетворительной зрелости шейки матки. Родовозбуждение в таких случаях может оказаться неэффективным, в родах часто возникают аномалии родовых сил, что приводит к росту частоты оперативных методов родоразрешения [5]. В связи с этим мероприятия, способствующие созреванию шейки матки, занимают важное место в процессе подготовки женщины к родам и родовозбуждению. С этой целью широко используют медикаментозные (простагландины, эстрогены, β-адреноблокаторы) и немедикаментозные (ламинарии, иглорефлексотерапия) методы [1, 9].

Наилучшие результаты при подготовке шейки матки к родам отмечены при использовании небольших доз простагландина E₂ (ПГЕ₂) в виде таблеток и интравагинального или интрацервикального геля [7]. Особой популярностью пользуется интрацервикальный гель «Препидил» («Prepidil», Upjohn), содержащий 0,5 мг ПГЕ₂ (динопростон). После введения геля «Препидил» в цервикальный канал происходит быстрое созревание шейки матки и возникает родовая деятельность [2]. Препарат обладает высокой эффективностью и минимальными побочными эффектами, что обусловлено его преимущественно местным действием. Недостатками данного средства является высокая стоимость и относительная нестабильность состава, не позволяющая хранить его при комнатной температуре.

В настоящее время вызывает большой интерес возможность использования простагландина E₁ с целью подготовки шейки матки [11]. Синтетическим аналогом простагландина E₁ (ПГЕ₁) является мизопростол на основе которого выполнено лекарственное средство «Сайтотек» («Cytotec», Searle), широко применяемое в терапевтической практике для профилактики и лечения язвы желудка. Препарат выпускается в виде

таблеток (200 мкг), которые хранят при комнатной температуре. Пероральный прием мизопростола во время беременности может спровоцировать выкидыш, так как он обладает стимулирующим действием на гладкую мускулатуру матки. В то же время интравагинальное использование указанного средства при доношенной беременности в ситуациях, когда необходимо родоразрешение при неудовлетворительном состоянии шейки матки, представляется весьма перспективным.

Цель исследования — провести сравнительный анализ эффективности интравагинального введения синтетического аналога ПГЕ₁ мизопростола («Сайтотек») и интрацервикального введения ПГЕ₂ динопростона (гель «Препидил») для подготовки шейки матки и индукции родов при доношенной беременности.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 90 беременных, поступивших для родоразрешения в акушерскую клинику Сибирского государственного медицинского университета за период с июля 2000 по февраль 2001 г. Средний возраст женщин составлял 25,0 ± 3,1 г. (от 19 до 35 лет).

Показанием для использования простагландинов являлось наличие незрелой и недостаточно зрелой шейки матки у женщин, нуждающихся в родоразрешении. Основными показаниями для родоразрешения были пролонгированная беременность, хроническая плацентарная недостаточность и гестоз (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациенток и показания к родоразрешению в группах беременных, получавших ПГЕ₁ (мизопростол) и ПГЕ₂ (динопростон)

Показатели	Группа 1 ПГЕ ₁ (n = 44)	Группа 2 ПГЕ ₂ (n = 46)	P
Возраст, лет	24,5 ± 2,9	25,6 ± 3,2	0,45
Первородящие	30 (68,2%)	33 (71,7%)	0,51
Срок беременности, нед	39,8 ± 1,3	39,5 ± 1,6	0,99
Степень зрелости шейки матки, баллы	3,2 ± 0,8	3,5 ± 0,6	0,57
<i>Показания к родоразрешению:</i>			
Пролонгированная беременность	17 (38,6%)	18 (39,1%)	0,45
Гестоз	9 (20,4%)	11 (23,9%)	0,21
Хроническая плацентарная недос-			

таточность	13 (29,6%)	12 (26,1%)	0,67
Экстрагенитальные заболевания	2 (4,6%)	1 (2,2%)	0,12
Изоиммунизация	3 (6,8%)	4 (8,7%)	0,28

Условием для включения беременной в исследование было наличие одного живого плода в головном предлежании, целые оболочки околоплодного пузыря, неудовлетворительная степень зрелости шейки матки, положительный нестрессовый тест и отсутствие противопоказаний для влагалищных родов. В работу не были включены женщины с рубцом на матке, беременные, имеющие высокий риск развития клинического несоответствия между головкой плода и размерами полости малого таза (узкий таз со 2-й степенью сужения и более, предполагаемый вес плода более 4500 г), а также пациентки, у которых в анамнезе имелись указания на непереносимость простагландинов. У всех женщин был тщательно собран анамнез, выполнено ультразвуковое исследование и КТГ плода, а также проведено акушерское обследование, включавшее оценку степени зрелости шейки матки по шкале E.H. Bishop [4].

В зависимости от используемого метода подготовки шейки матки женщины были разделены на 2 группы. Беременные 1-й группы ($n = 44$) получали синтетический аналог ПГЕ₁ (мизопростол), беременные 2-й группы ($n = 46$) — ПГЕ₂ (динопростон). Сравнимые группы были сопоставимы по возрасту, паритету и показателям степени зрелости шейки матки. Беременные с незрелой шейкой матки (0—2 балла) были в равной мере представлены в обеих группах женщин (19 и 21% в 1-й и 2-й группах соответственно).

Процедуры начинали в утреннее время, осуществляя при этом постоянный мониторинг за сердцебиением плода и сократительной активностью матки на аппарате «Fetalgar 2000». Предварительно таблетка препарата «Сайтотек», содержащая 200 мкг мизопростола, при помощи специального фармакологического ножа делилась на 8 равных частей, каждая из которых содержала 25 мкг действующего вещества. Полученную таким образом часть таблетки вводили во влагалище беременным 1-й группы, размещая ее в заднем своде. Процедуру повторяли еще дважды через каждые 4 ч. Таким образом, максималь-

ная доза вводимого препарата составляла 75 мкг. Введение прекращали при развитии родовой деятельности (появление регулярных схваток, сопровождающихся раскрытием шейки матки), излитии околоплодных вод, возникновении патологических изменений на КТГ плода (тахикардия, брадикардия, децелерации), признаках гиперстимуляции матки, которая оценивалась как частые маточные сокращения (более 6 за 10 мин) или гипертонус (сокращение матки, длящееся более 2 мин). В случае если на фоне трехкратного введения мизопростола не развивалась родовая деятельность, процедуру также прекращали, беременную оставляли под наблюдением и на следующий день выполняли амниотомию. При отсутствии родов в течение 2 ч после амниотомии проводили родовозбуждение путем внутривенной инфузии окситоцина со стартовой дозы 1 мЕД/мин, постепенно увеличивая ее до достижения удовлетворительных характеристик родовой деятельности.

Беременным 2-й группы проводили однократное интрацервикальное введение 0,5 мг ПГЕ₂ (динопростон) в виде геля «Препидил». При отсутствии спонтанного начала родовой деятельности на следующий день проводили родовозбуждение по той же схеме, что и беременным 1-й группы.

Оценка зрелости шейки матки в обеих группах женщин проводилась перед введением простагландинов и через 12 ч. При ведении родов осуществляли наблюдение за динамикой раскрытия маточного зева с использованием партограммы, аппаратный контроль сердцебиения плода и сократительной активности матки. Сравнительный анализ эффективности использования с целью подготовки шейки матки и индукции родов ПГЕ₁ и ПГЕ₂ проводили на основании оценки продолжительности периода от введения простагландинов до начала и окончания родов, характера родовой деятельности и исходов родов для матери и плода.

Результаты исследования были статистически обработаны с применением пакета программ Statistica for Windows 4.3. Исследуемые группы анализировались на нормальность распределения и в зависимости от результата использова-

лись параметрические либо непараметрические методы исследования. Для оценки достоверности различий результатов статистического исследования использовался *t*-критерий Стьюдента и *U*-тест Манна—Уитни. Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все беременные в 1-й и 2-й группах были родоразрешены в интервале времени от 8 до 40 ч от начала введения простагландинов (8—37 и 12—40 ч в 1-й и 2-й группах соответственно). В обеих группах женщин не было отмечено случаев непереносимости препаратов. При оценке степени зрелости шейки матки через 12 ч от начала введения простагландинов значимых различий между группами выявлено не было. Как ПГЕ₁, так и ПГЕ₂ вызывали заметное улучшение характеристик шейки матки, выражавшееся в ее размягчении, укорочении и увеличении проходимости цервикального канала.

Интравагинальное введение синтетического аналога ПГЕ₁ (мизопростол) у 33 (75%) женщин 1-й группы сопровождалось самостоятельным началом родовой деятельности, при этом 25 из них (75,8%) было достаточно двукратного введения препарата. Средняя продолжительность времени от введения ПГЕ₁ до начала родов составила $7,7 \pm 2,4$ ч. Во 2-й группе беременных на фоне интрацервикального введения ПГЕ₂ (динопростон) самостоятельная родовая деятельность возникла у 15 (32,6%) женщин ($P < 0,001$ при сравнении с 1-й группой). Роды в данной группе пациенток начинались в среднем через $11,3 \pm 3,8$ ч ($P = 0,09$ при сравнении с 1-й группой).

Количество влагалищных родов в течение 12 и 24 ч наблюдения было достоверно выше в группе беременных, получавших ПГЕ₁. При этом средняя продолжительность времени от начала введения препарата до родоразрешения оказалась в этой группе женщин достоверно меньше по сравнению с группой пациенток, получавших ПГЕ₂ (табл. 2). В то же время продолжительность самих родов в исследуемых группах достоверно не различалась ($8,2 \pm 1,7$ и $8,8 \pm 1,4$ ч в 1-й и 2-й группах соответственно).

Таблица 2

Динамика созревания шейки матки, длительность и способ родоразрешения в группах женщин, получавших ПГЕ₁ (мизопростол) и ПГЕ₂ (динопростон)

Показатели	Группа 1 ПГЕ ₁ (n = 44)	Группа 2 ПГЕ ₂ (n = 46)	P
Зрелость шейки матки через 12 ч, баллы	$7,1 \pm 1,4$	$7,5 \pm 1,6$	0,41
Первородящие*	$6,8 \pm 1,2$	$7,1 \pm 0,8$	0,38
Повторнородящие**	$7,5 \pm 1,8$	$7,9 \pm 1,4$	0,59
Влагалищные роды	39 (88,6%)	41 (89,1%)	0,33
Первородящие*	26 (86,7%)	30 (90,9%)	0,11
Повторнородящие**	13 (92,9%)	11 (84,6%)	0,09
Кесарево сечение	5 (11,4%)	5 (10,9%)	0,67
Первородящие*	4 (13,3%)	3 (9,1%)	0,12
Повторнородящие**	1 (7,1%)	2 (15,4%)	0,54
Время от введения препарата до влагалищного родоразрешения, ч	$15,2 \pm 2,1$	$25,4 \pm 2,5$	0,03
Первородящие*	$18,5 \pm 3,7$	$28,3 \pm 5,2$	0,04
Повторнородящие**	$14,3 \pm 4,6$	$21,4 \pm 4,3$	0,01
Влагалищное родоразрешение в течение 12 ч, ч	6 (13,6%)	1 (2,2%)	0,03
Первородящие*	1 (3,3%)	0	0,65
Повторнородящие**	5 (35,7%)	1 (7,7%)	0,04
Влагалищное родоразрешение в течение 24 ч, ч	33 (75,0%)	15 (32,6%)	0,001
Первородящие*	21 (70,0%)	6 (18,2%)	0,001
Повторнородящие**	12 (85,7%)	9 (69,2%)	0,62

* — $n = 30$ и 33 в 1-й и 2-й группах соответственно; ** — $n = 14$ и 13 в 1-й и 2-й группах соответственно.

На фоне введения простагландинов нами были зафиксированы случаи гиперстимуляции матки (13,6 и 8,7% в 1-й и 2-й группах соответственно, $P = 0,09$). Для лечения этого состояния применялись спазмолитические препараты (платифиллин, галидор), а пациенткам 1-й группы потребовалось внутривенное введение β -адреномиметиков (табл. 3).

Таблица 3

Осложнения родов и показатели новорожденных в группах женщин, получавших ПГЕ₁ (мизопростол) и ПГЕ₂ (динопростон)

Показатели	Группа 1 ПГЕ ₁ (n = 44)	Группа 2 ПГЕ ₂ (n = 46)	P
Гиперстимуляция матки	6 (13,6%)	4 (8,7%)	0,09
Дискоординация родовых сил	7 (15,9%)	4 (8,7%)	0,06
Слабость родовых сил	2 (4,6%)	6 (13,0%)	0,04
Патологические изменения на КТГ	6 (13,6%)	4 (8,7%)	0,12
КТГ	5 (11,4%)	3 (6,5%)	0,14

Тахикардия	3 (6,8%)	1 (2,2%)	0,42
Легкие децелерации	0	1 (2,2%)	0,68
Тяжелые децелерации			
Вес новорожденного, г	3357 ± 475	3422 ± 529	0,77
Оценка по Апгар через 1 мин	7,6 ± 0,07	7,5 ± 0,12	0,85
Оценка по Апгар через 5 мин	8,3 ± 0,05	8,1 ± 0,09	0,72

Аномалии родовой деятельности развились у 9 (20,4%) и 10 (21,7%) рожениц в 1-й и 2-й группах соответственно. У женщин, получавших ПГЕ₁ (мизопростол) имелась тенденция к увеличению частоты дискоординированной родовой деятельности по сравнению с пациентками, получавшими ПГЕ₂ ($P = 0,06$). В то же время у женщин, получавших ПГЕ₂ (динопростон), достоверно чаще наблюдалась слабость родовых сил (табл. 3). В 5 случаях лечение аномалий родовых сил оказалось неэффективным, в связи с чем было проведено кесарево сечение (2 и 3 случая в 1-й и 2-й группах соответственно).

Частота кесарева сечения в исследуемых группах была практически одинаковой (11,4 и 10,9% в 1-й и 2-й группах соответственно, $P = 0,67$). Показаниями для операции, помимо отсутствия прогресса родов на фоне аномалий родовых сил, послужили также безуспешное родовозбуждение (по 1 случаю в каждой группе), лобное вставление (1 случай в 1-й группе), отслойка нормально расположенной плаценты (1 случай в 1-й группе), острая гипоксия плода (1 случай во 2-й группе). Необходимо отметить, что дистресс плода, который потребовал срочного абдоминального родоразрешения у роженицы во 2-й группе, был обусловлен нарушением кровотока по сосудам пуповины вследствие ее тугого обвития вокруг шеи.

Во время мониторингового наблюдения за частотой и ритмом сердечных сокращений плода изменения в виде умеренной тахикардии и легких децелераций наблюдались у 6 (13,6%) и 4 (8,7%) рожениц в 1-й и 2-й группах соответственно. Во всех случаях указанные нарушения были обусловлены частыми сокращениями матки на фоне ее повышенного тонуса вследствие гиперстимуляции. После проведения необходимого лечения с использованием спазмолитиков и β -

адреномиметиков патологические изменения на КТГ исчезали.

Исходы родов в обеих группах женщин были удовлетворительными. Нами не было отмечено достоверных различий в оценке новорожденных по шкале Апгар и количестве случаев рождения детей в состоянии асфиксии. Вес новорожденных в сравниваемых группах пациенток также достоверно не различался (см. табл. 3).

Оценка характера течения послеродового периода не выявила каких-либо особенностей и различий в группе женщин, получавших с целью подготовки к родам синтетический аналог ПГЕ₁ (мизопростол), и группе пациенток, получавших ПГЕ₂ (динопростон). Средняя продолжительность послеродового пребывания в стационаре составила $5,3 \pm 0,8$ и $5,1 \pm 0,4$ дня в 1-й и 2-й группах соответственно ($P = 0,43$).

Таким образом, интравагинальное введение мизопростола приводит к быстрому созреванию шейки матки и в большинстве случаев — к возникновению родов. При этом не наблюдается отрицательного влияния на характер течения родов и перинатальные исходы. Механизм действия мизопростола при интравагинальном использовании требует изучения, но, по-видимому, в его основе лежат эффекты, сходные с теми, которые оказывают эндогенные простагландины, в частности, активизация ферментативных процессов, приводящих к изменениям в экстрацеллюлярном матриксе, перестройке волокон коллагена и его деградации, что в итоге выражается в размягчении и раскрытии шейки матки [6, 8]. Интравагинальное применение синтетического аналога ПГЕ₁ мизопростола («Сайтотек») обладает рядом преимуществ по сравнению с интрацервикальным введением ПГЕ₂ динопростона («Препидил»), в частности, более высокой эффективностью в отношении родовозбуждения, простотой применения и невысокой стоимостью. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости более широкого изучения механизмов влияния и возможностей применения синтетического аналога ПГЕ₁ мизопростола в акушерской практике.

Литература

Евтушенко И.Д., Махмутходжаев А.Ш., Иванова Т.В. и др. Применение синтетического аналога простагландина E₁...

1. *Абрамченко В.В.* Активное ведение родов. СПб., Спецлит, 1996. 668 с.
2. *Сидорова И.С., Макаров И.О., Эдокова А.Б. и др.* Современный подход к подготовке шейки матки к родам с помощью Препидил геля // Вестник Рос. ассоциации акушеров и гинекологов. 2000. < 1. С. 110—112.
3. *Хечинашвили Г.Г.* Клиническое значение определения готовности организма женщины к родам. Л.: Медицина, 1974. 189 с.
4. *Bishop E.H.* Pelvic score for elective induction // *Obstet. Gynecol.* 1964. V. 24. P. 266.
5. *Chyu J.K., Strassner H.T.* Prostaglandin E₂ for cervical ripening: A randomized comparison of Cervidil versus Prepidil // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1997. V. 177. < 3. P. 606—611.
6. *Denison F.C., Calder A.A., Kelly R.W.* The action of prostaglandin E₂ on the human cervix: Stimulation of interleukin 8 and inhibition of secretory leukocyte protease inhibitor // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1999. V. 180. < 3. P. 614—620.
7. *Ottinger W.S., Menard M.K., Brost B.C.* A randomized clinical trial of prostaglandin E₂ intracervical gel and a slow release vaginal pessary for preinduction cervical ripening // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1998. V. 179. < 2. P. 349—353.
8. *Ramsey P.S., Ogburn P.L., Harris D.Y.* Effect of vaginal pH on efficacy of misoprostol for cervical ripening and labor induction // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 2000. V. 182. < 6. P. 1616—1619.
9. *Riskin-Mashiah S., Wilkins I.* Cervical ripening // *Obstet. Gynecol. Clin.* 1999. V. 26. < 2. P. 243—257.
10. *Sciscione A.C., McCullough H., Manley J.S.* A prospective, randomized comparison of Foley catheter insertion versus intracervical prostaglandin E₂ gel for preinduction cervical ripening // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1999. V. 180. < 1. P. 55—60.
11. *Wing D.A.* Labor induction with misoprostol // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1999. V. 181. < 2. P. 339—345.

Поступила в редакцию 30.05.2003 г.