

## КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГИНИПРАЛА У БЕРЕМЕННЫХ И РОЖЕНИЦ

**В современном акушерстве остаётся актуальной проблема лечения угрозы преждевременных родов, являющихся одной из основных причин перинатальных потерь. В статье рассмотрены перспективы применения Гинипрала у беременных, а также результаты практического использования препарата в клинике. Доказано, что применение бета-адреномиметика Гинипрала позволяет эффективно и без развития осложнений со стороны матери проводить лечение угрожающих преждевременных родов, гипоксии плода, дискоординации в родах, что обеспечивает снижение перинатальной заболеваемости и смертности.**

*В современном акушерстве остаётся актуальной проблема лечения угрозы преждевременных родов, являющихся одной из основных причин перинатальных потерь. Наблюдается увеличение числа беременных с патологическим прелиминарным периодом, на фоне которого в родах развиваются дискоординация сокращений матки и нарушение маточно-плацентарного кровотока, гипоксия плода, что приводит к увеличению частоты оперативных родов-разрешений.*

*С целью предупреждения активности матки было исследовано большое количество препаратов, включая гестагены, анальгетики, седативные и наркотические препараты, спазмолитики, антагонисты кальция, алкоголь, ингибиторы синтеза простагландинов, магний и  $\beta$ -миметики. Исследовались их эффективность, специфичность действия, возникновение непереносимых или плохо переносимых побочных эффектов. Много внимания уделено исследованию  $\beta$ -миметиков.*

*В настоящее время не существует действительно избирательных  $\beta_2$ -стимуляторов, хотя отношение  $\beta_2$  стимуляции рецепторов современными токолитическими препаратами сдвинуто в сторону  $\beta_2$ -адренэргической активности. Большой  $\beta_2$ -селективностью (индекс селективности 5:1) обладает препарат «Гинипрал» (гексопреналин сульфат), выпускаемый фирмой «Никомед» (Австрия). Это обуславливает снижение побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной систем, метаболических нарушений в среднем на 50-60% по сравнению с другими препаратами данной группы, в частности, с*

*фенотеролом (партусистен) [1,4]. Исследования показали, что применение гинипрала даже при нефропатии I степени у 93% обследованных приводило к нормализации показателей центральной гемодинамики. При использовании гинипрала в мировой литературе не описано ни одного случая отёка легких.*

*Никаких случаев возникновения расстройств гемостаза, имеющих клиническое значение, не было отмечено в литературе: увеличение активности фактора Vii и уменьшение способности тромбоцитов к адгезии являются незначительными и проходящими.*

*По данным экспериментальных исследований, гинипрал, являясь водорастворимым препаратом, не проникает через плаценту и, следовательно, не оказывает прямого воздействия на  $\beta_2$ -адренорецепторы сердца плода, что выделяет его среди других препаратов этого ряда [3]. Кроме того, доказано положительное влияние препарата на маточно-плацентарный кровоток [1,3].*

*Целью нашего исследования была оценка эффективности токолитической активности препарата «Гинипрал» у беременных с угрозой преждевременных родов в различные сроки гестации, а также оценка результатов применения гинипрала для купирования патологического прелиминарного периода и лечения дискоординированных сокращений матки в родах.*

### **Материалы и методы**

*С целью изучения эффективности токолитической активности гинипрала при лечении угрозы прерывания беременности было обследовано 39 женщин (1-я груп-*

Заболевание	1-я группа (n=39)			2-я группа (n=31)		
	n	%	±m%	n	%	±m%
<b>Соматические заболевания:</b>						
Патология щитовидной железы	3	7,7	4,3	3	9,7	5,4
Сердечно-сосудистые заболевания	4	10,3	4,9	4	12,9	6,1
Варикозная болезнь	3	7,7	4,3	1	3,2	3,2
Заболевания почек	9	23,1	6,8	9	29	8,2
Прочие	5	12,8	5,4	3	9,7	5,4
<b>Гинекологические заболевания:</b>						
Хронические воспалительные заболевания генитального тракта	13	33,3	7,6	11	35,5	8,7
Нарушения менструального цикла	5	12,8	5,4	8	25,8	7,9
Миома матки	-	-	-	2	6,4	4,5

Осложнение	1-я группа (n=39)			2-я группа (n=31)		
	n	%	±m%	n	%	±m%
Лёгкий гестоз	16	41	7,9	16	51,6	9,1
Угроза прерывания беременности	39	100	0	12	38,7	8,8
Шов на шейку матки в 17 недель	1	2,6	2,5	-	-	-
Предлежание плаценты	3	7,7	4,3	-	-	-
Рубец на матке	5	12,8	5,4	-	-	-
Анемия I-II ст.	16	41	7,9	11	35,5	8,7

на) при сроке беременности от 22 до 35 недель. Из них 14 (35,9%) - во II триместре беременности и 25 женщин (64,1%) - в III триместре беременности.

Для изучения эффективности гинипрала, использованного в лечении дискоординации маточных сокращений и нарушений маточно-плацентарного кровотока в родах, обследована 31 женщина (2-я группа). У 19 (61,3%) рожениц роды начались в срок, у 11 (35,5%) были преждевременные роды при сроке беременности 33,9±1,03 недели (32-35 недель) и у 1 (3,2%) женщины произошли запоздалые роды на 42-й неделе беременности.

Средний возраст женщин составил в первой группе 26,18±0,97 лет, а во второй - 26,58±1,04 года. В табл. 1 представлен характер экстрагенитальной патологии и гинекологических заболе-

ваний у женщин обеих групп.

Первородящие в первой группе составили 64,1%, из них 43,6% были впервые беременные. Во второй группе первородящих было 61,3%, а первую беременность имели 32,3%. Помимо угрозы невынашивания основными осложнениями беременности были нетяжёлый гестоз, анемия (табл. 2). 18 женщин обеих групп перенесли во время беременности острые респираторные заболевания.

Показаниями к назначению Гинипрала при беременности во всех случаях явилась угроза её прерывания, подтверждённая субъективными проявлениями (боли различного характера в низу живота и в пояснице) и объективными данными (маточные сокращения при кардиотокографическом исследовании, локальные сокращения мышц матки по данным УЗИ, признаки

преждевременного созревания шейки матки). Были исключены из исследования женщины с гипертензией беременных свыше 135 и 90 мм рт. ст., лихорадкой у матери свыше 38° С, выраженными структурными изменениями в шейке матки (раскрытие зева более 4 см), аномалиями развития плода, синдромом задержки развития плода, антенатальной гибелью плода. Было отмечено следующее состояние родовых путей перед началом токолитической терапии: шейка матки сохранена (оценка по шкале Bishop 0-3 балла) у 46,2% беременных; начальные структурные изменения в шейке матки (оценка по шкале Bishop 4-6 баллов) у 41% женщин и «зрелая» шейка матки (оценка по шкале Bishop 7 и более баллов) у 12,8% беременных женщин.

До начала токолитической

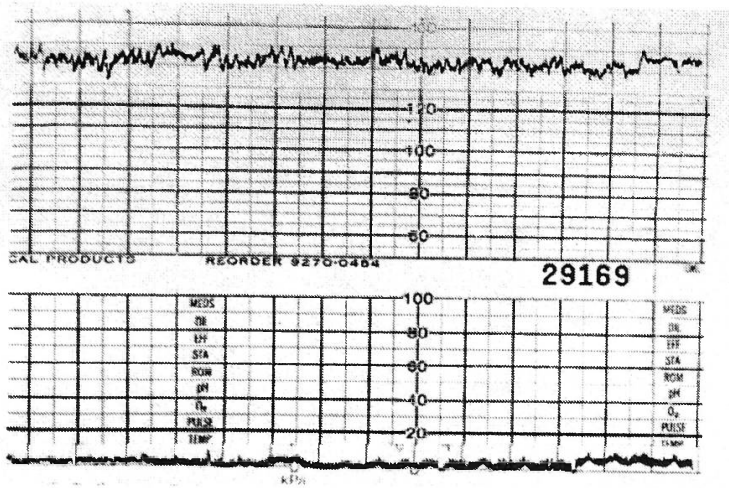


Рис. 1. Кардиотокограмма беременной М. Патологический пре-  
лиминарный период (после внутривенного введения гинипрала).

терапии 21 женщина из 39 первой группы (53,84%) получала сохраняющую терапию в виде спазмолитических, холинолитических препаратов (ношпа, метацин), сернокислой магнезии парентерально без видимого клинического эффекта.

В зависимости от степени выраженности угрозы (субъективные проявления, маточные сокращения, признаки преждевременного созревания шейки матки) применяли пероральную или парентеральную формы токолиза. 26 беременным (66,6%) проводили инфузионную токолитическую терапию с последующим пероральным применением гинипрала. У 13 (33,3%) женщин препарат использовали только в таблетированной форме. Для проведения

парентерального токолиза 10 мкг гинипрала (2 мл) растворяли в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводили со скоростью 0,075 мкг/мин или 0,33 мкг/мин в течение 5-6 часов. Продолжительность лечения при внутривенном введении препарата с последующим пероральным его приемом составила 9-30 дней (инфузионная терапия продолжалась 1-4 дня). Суточная доза при пероральном приеме колебалась от 1,5 до 3 мг.

Всем беременным до начала токолитической терапии и в процессе лечения проводили эхографическое и кардиотокографическое исследование. По данным УЗИ оценивали состояние плаценты, степень выраженности плацентарной недостаточности (компенсированная, субкомпенсированная, д-

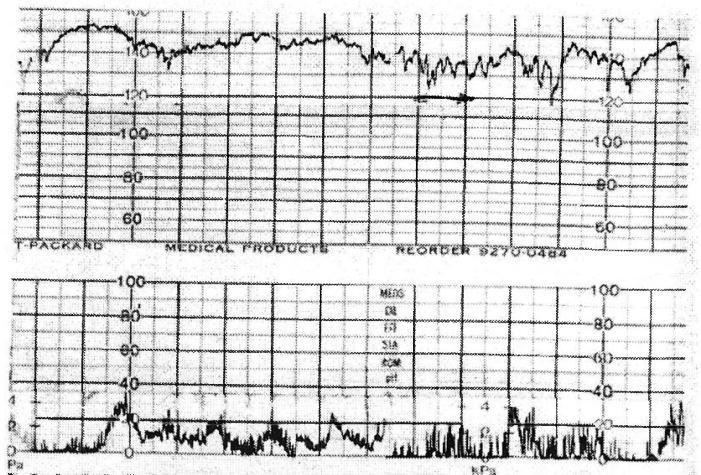


Рис. 2. Кардиотокограмма беременной И. Дискоординированная родовая деятельность (до введения гинипрала).

компенсированная) Кардиотокографическое исследование проводили до начала токолитической терапии и контрольные исследования на фоне лечения с интервалом в 1 неделю.

Показаниями к назначению гинипрала при доношенных сроках беременности и в родах были: развитие патологического прелиминарного периода у 11 беременных (35,5%), дискоординированная родовая деятельность в 13 (41,9%) случаях, дистресс плода в родах в 19 (61,3%) случаях.

Диагноз патологического прелиминарного периода устанавливали на основании характерной клинической картины: болезненных, нарушающих суточный ритм сна и бодрствования, различных по силе и продолжительности схваток, не приводящих к структурным изменениям шейки матки. Схватки возникали на фоне повышенного базального тонуса, сопровождались гипоксическими проявлениями у плода, отмечавшимися при кардиотокографическом исследовании (особое внимание уделяли базальной частоте сердечных сокращений плода, вариабельности сердечного ритма). Отмечались изменения психосоматического статуса беременных: неадекватная реакция на схватки, возбуждение, выраженная тревога за исход родов и состояние ребёнка. Продолжительность прелиминарного периода колебалась от 8 до 48 часов.

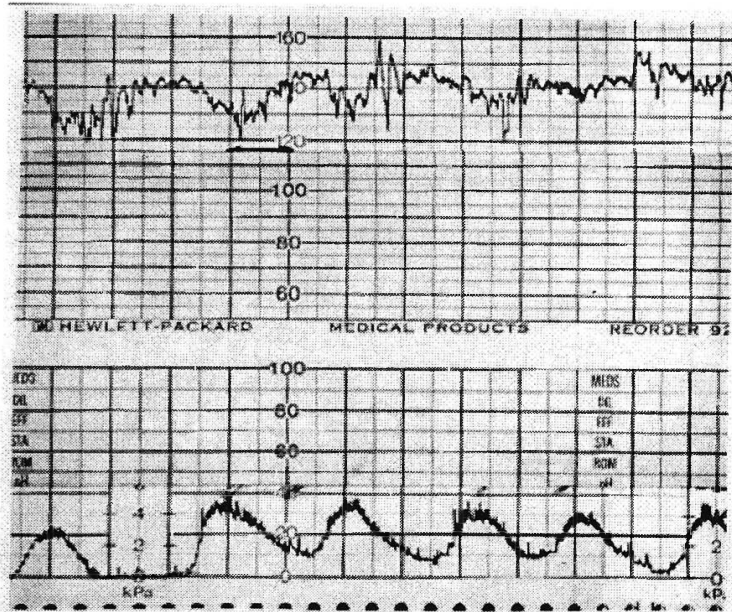


Рис. 3. Кардиотокограмма беременной И. (после внутривенного введения гинипрала).



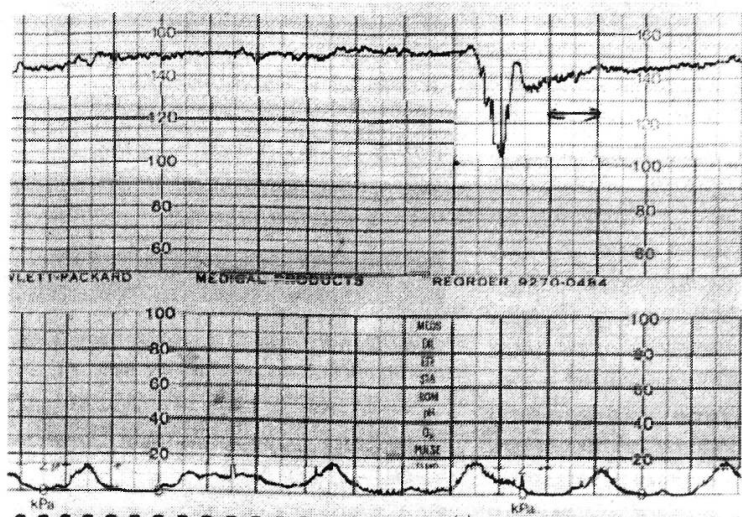


Рис.4. Кардиотокограмма беременной 3. Дистресс плода (до введения гинипрала).

Дискоординированную родовую деятельность выявляли на основании клинических проявлений (болезненные, нерегулярные схватки, замедление скорости раскрытия маточного зева, его отек, раннее излитие околоплодных вод или наличие плоского плодного пузыря, отсутствие динамики продвижения предлежащей части); данных кардиотокографического наблюдения (различные по интенсивности и частоте схватки, более длительный подъем и укороченный спад), проявления гипоксии плода вследствие нарушения маточно-плацентарного кровотока.

Дистресс плода диагностировали по данным кардиотокографического исследования при развитии патологического прелиминарного периода и в родах при развитии дискоординированных сокращений мышц матки. Выявляли снижение вариабельности сердечного ритма менее 4-5 ударов в 1 минуту, появление поздних децелераций до 90-80 ударов в 1 минуту.

Для купирования патологического прелиминарного периода проводили инфузионную терапию гинипралом в дозе 10 мкг (2 мл), растворенном в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия. Раствор вводили внутривенно капельно со скоростью 0,075 мкг/мин в течение 4-5 часов. Для ле-

чения дискоординации родовой деятельности и дистресса плода в родах использовали гинипрал (2 мл), растворенный в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия, вводившийся внутривенно капельно в течение 2-3 часов со скоростью 0,3 мкг/мин.

Во время инфузии токолитика во всех случаях проводили наблюдение за состоянием беременных и родильниц, частотой пульса, частотой дыхательных движений, цифрами артериального давления, кардиомониторный контроль за состоянием плода и характером сократительной деятельности матки.

### Результаты исследования

Проведенное исследование показало, что применение гинипрала в лечении угрозы прерывания беременности приводило к значительному уменьшению или купированию клинической симптоматики и снижению сократительной активности миометрия, объективно оцениваемой по данным УЗИ и кардиотокографии. Пролонгировать беременность удалось 39 женщинам (100%), они были выписаны из стационара с прогрессирующей беременностью.

Проведенное наблюдение за состоянием беременных, получавших токолитическую терапию, показало хорошую переносимость

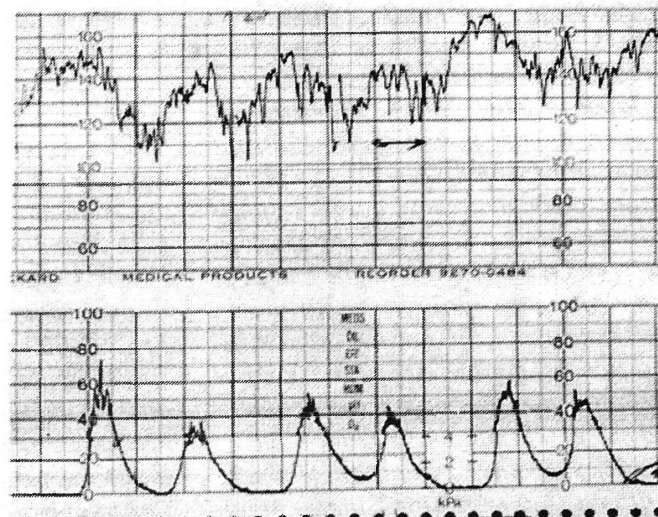


Рис.5. Кардиотокограмма беременной 3. (после внутривенного введения гинипрала).

препарата: у женщин практически отсутствовали жалобы на сердцебиение, чувство стеснения в груди, одышку. Тахикардия у беременных не превышала 100-110 ударов в мин. Артериальное давление колебалось в пределах 120/80 - 130/80 мм рт ст.

Токолитик, уменьшая базальный тонус и сократительную активность миометрия, наблюдавшуюся при угрожающих преждевременных родах, способствовал улучшению маточно-плацентарного кровотока. По данным УЗИ у 10 женщин с угрожающими преждевременными родами (25,6%) была выявлена плацентарная недостаточность, причём у 6 (15,4%) - субкомпенсированная: плацента была нормальных размеров, утолщенная в периферических отделах, отставала от срока гестации; выявлены единичные кровоизлияния. На фоне повышенного тонуса матки, дискоординированных сокращений мышц матки, возникших при угрозе преждевременных родов, и сформировавшейся плацентарной недостаточности была диагностирована хроническая внутриматочная гипоксия плода, подтвержденная кардиотокографическим мониторингом наблюдением. На кардиотокограммах до назначения гинипрала выявляли умеренную тахикардию у плодов до 160-170 ударов в мин., низкую вари-

бельность сердечного ритма (менее 5 ударов в мин.), снижение миокардиального рефлекса до 6-8 ударов в мин. После проведения курса токолитической терапии положительная динамика в состоянии плода отмечена по КТГ: нормализация базального сердечного ритма (колебался в пределах 135-150 ударов в мин.), увеличение частоты и амплитуды осцилляций до 8-12 ударов в мин., возрастание миокардиального рефлекса до 20-25 ударов в мин.

При лечении гинипралом патологического прелиминарного периода получены следующие результаты: у беременных наблюдалось урежение частоты и уменьшение амплитуды маточных сокращений через 40-60-120 минут после начала инфузии. У шести женщин (19,4%) через 5-6 часов после начала инфузионной терапии схватки полностью прекратились, а регулярная родовая деятельность развилась через 24-48 часов. У пяти беременных (16,1%) с патологическим прелиминарным периодом на фоне внутривенного капельного введения гинипрала через 2-3 часа начались роды с координированными схватками. Средняя продолжительность родов составила у первородящих женщин  $10,8 \pm 0,77$  ч, а у повторнородящих -  $8,3 \pm 0,52$  ч.

Кардиотокографическое исследование, проведенное на фоне введения гинипрала, показало снижение маточной активности (через 2 часа от начала введения) и нормализацию сердечной деятельности плода (рис. 1). Отмечены нормальный базальный ритм (130-140 ударов в мин.), высокая вариабельность сердечного ритма и выраженный положительный миокардиальный рефлекс (до 25 ударов в мин.). Оценка новорожденных по шкале Апгар составила на 1-й мин. -  $7,8 \pm 0,26$  балла; на 5-й мин. -  $8,03 \pm 0,44$  балла. Ни у одной беременной на фоне введения гинипрала не отмечено каких-бы то ни было побочных эффектов.

В случаях лечения гинипралом дискоординации родовой деятель-

ности и дистресса у плодов во время родов также достигнуты положительные результаты. На фоне введения токолитика наблюдалось появление координированных продуктивных схваток, приводивших к ускорению раскрытия маточного зева (рис. 2 и 3). Продолжительность родов в этой группе составила у первородящих  $11,3 \pm 0,62$  ч; у повторнородящих -  $8,05 \pm 0,34$  ч. Осложнения в родах в этой группе развились у четырёх рожениц (12,5%). Они включали дородовое излитие околоплодных вод у двух женщин (6,5%), быстрые роды у одной роженицы (3,2%) и наличие дефекта плацентарной ткани в одном случае (3,2%).

Кардиомониторный контроль, проводившийся в динамике у рожениц с симптомами дистресса плода, выявил снижение вариабельности базального ритма до 4 ударов в мин., отсутствие акцелераций, поздние децелерации с урежением сердечного ритма плода до 100 ударов в мин. (рис. 4). После начала лечения дистресса плода гинипралом на фоне увеличения сократительной активности миометрия в динамике родов отмечено достаточно быстрое купирование гипоксических проявлений: базальный ритм 130-140 ударов в мин., амплитуда и частота осцилляций увеличились до 12-16 ударов в мин., акцелераций до 160 ударов в мин., сохранялись единичные децелерации по типу дип О (рис. 5). Оценка новорожденных по шкале Апгар в этой группе составила на 1-й мин. -  $7,27 \pm 0,3$  балла; на 5-й минуте -  $8,1 \pm 0,56$  балла. Масса новорожденных была  $3,181 \pm 0,228$  г.

У рожениц частота дыхания находилась в пределах 16-18 дыхательных движений в 1 мин., тахикардия 100-120 ударов в 1 мин., диастолическое артериальное давление не превышало 80 мм рт ст. Кровопотеря в родах составила  $275,06 \pm 12,63$ .

Таким образом, применение бета-адреномиметика Гинипрала позволяет эффективно и без раз-

вития осложнений со стороны матери проводить лечение угрожающих преждевременных родов, гипоксии плода, дискоординации в родах, что обеспечивает снижение перинатальной заболеваемости и смертности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Гинипрал. Опыт практического применения. - СПб., 1996. - 72 с.
2. Lipshitz J. // Semin. Permatol. - 1981. - Vol. 5, № 3. - P. 252-265.
3. Lipshitz J., Ahoraa R., Broyles K., Anderson B. // Amer. J. Obstet. Gynec. - 1986. - Vol. 154, № 2. - P. 310-312.
4. McCombs J. // The Annals of Pharmacotherapy. - 1995. - Vol. 29, № 5. - P. 515-522.