

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО •ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА ПЕНКРОФТОН

Г.Б.Дикке

ГУ НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии ТНЦ СО РАМН
г.Томск

Сохранение репродуктивного здоровья женщин - одна из наиболее важных проблем современного здравоохранения [6]. Одним из путей ее решения являются профилактика непланируемой беременности, снижение числа медицинских и криминальных аборт. В Российской Федерации аборт продолжает оставаться распространенным методом регулирования рождаемости [4]. Не является исключением и Томская область. По данным областного бюро медицинской статистики ежегодно беременность прерывают около 18 тысяч женщин, что на 1000 населения составляет 64,1 (по РФ 50,5). Самый высокий процент прерывания беременности наблюдается у женщин в возрасте 20-24 лет и составляет 29,4%. Первую беременность прерывают 20,4%. Частота аборт у девушек 15-19 лет прогрессивно увеличивается и, если в 1998г. их было 8,9%, то в 2001г. - 13,6%, что в 1,4 раза превысило общероссийский показатель.

Медицинский аборт часто приводит к серьезным осложнениям в раннем послеоперационном периоде (кровотечение, эндометрит), к таким отдаленным последствиям, как бесплодие, невынашивание беременности, воспалительные заболевания женских половых органов, внематочная беременность, осложненное течение последующей беременности, родов и послеродового периода [5,8], неблагоприятно влияет на состояние плода и новорожденного [9]. Все это обуславливает не только медицинскую, но и социальную значимость вопроса профилактики аборт, а также делает актуальной проблему разработки новых способов искусственного прерывания непланируемой беременности, уменьшающих риск возможных осложнений.

Одним из современных щадящих методов является медикаментозное прерывание беременности ранних сроков путем применения антипрогестинов в сочетании с простагландинами. Уже имеется достаточный опыт использования препарата "Мифегин" ("Коиззеи- ПсIаГ¹", действующее вещество - мифепристон), который применяется с 1980г. за рубежом [10,11,15] и с 1998г. в России [3,7]. В работах показана клиническая эффективность и безопасность мифегина для прерывания беременности в ранние сроки (до 63-го дня от начала последней менструации).

В 1998г. компания Пенткрофт Фарма (Россия) завершила клинические испытания отечественного препарата Пенкрофтон, который был разрешен Фармкомитетом для прерывания беременности малых сроков (аменорея до 42-х дней) в режиме монотерапии или в сочетании с простагландинами.

Клинические испытания проведенные с участием 300 пациенток в пяти исследовательских центрах России показали его эффективность и безопасность. Однако публикаций по применению Пенкрофтона еще недостаточно [1,2].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и особенностей клинического течения медикаментозного прерывания беременности раннего срока с помощью препарата Пенкрофтон.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 28 женщин в возрасте от 18 до 35 лет ($25,6 \pm 0,6$ лет). У 36% из них беременность была первой, 25%- прерывали вторую беременность (первая закончилась искусственным абортом), остальные - имели в анамнезе роды (11%) или роды и аборты (18%).

Гестационный срок в среднем составил $4,5 \pm 0,1$ недель, при среднем диаметре плодного яйца $14,2 \pm 0,8$ мм по данным ультразвукового исследования.

Гинекологические заболевания имелись у 39,6% пациенток (эрозии шейки матки - 18%, хронические аднекситы - 7%, мультифолликулярные яичники - 11%, ретенционная киста - 3,6%, бессимптомная миома матки небольших размеров - 3,6%).

Всем женщинам до прерывания беременности проводилось общеклиническое обследование включавшее гинекологическое исследование, мазок на степень чистоты, общий анализ крови, обследование на ВД \square , ВИЧ. Срок беременности -устанавливали на основании оценки продолжительности аменореи[^] ' гинекологического осмотра и УЗ-исследования.

Пенкрофтон назначали однократно в виде таблеток в дозе 600 мг (3 таблетки по 200 мг) в сочетании с приемом сайнотек (через 36-48 часов) в дозе 400 мг (2 таблетки по 200 мг). Прием препаратов проводился в присутствии врача после получения информированного согласия пациентки. Наблюдение осуществлялось в течение 2-3 часов, после чего женщины отпускались домой получив необходимые рекомендации.

Оценка эффективности метода осуществлялась на основании констатации положительного исхода, подтвержденного ультразвуковым исследованием (отсутствие плодного яйца в матке, а также его элементов и состояния эндометрия на 14-18 дни) и клиническим обследованием (состояние шейки матки, размеры и консистенция матки, состояние придатков, характер и количество выделений, болезненные ощущения).

Оценка особенностей клинического течения и безопасности метода производилась по следующим показателям: маточные кровотечения, абдоминальные боли, слабость, тошнота, рвота, диарея, гипертермия, нарушение менструального цикла, а также на основании отклонения лабораторных показателей клинического анализа крови от нормы (гемоглобин, лейкоциты, СОЭ).

Результаты исследования.

Экспульсия плодного яйца произошла в первые сутки после приема Пенкрофтона у 7,1% (без дополнительного приема сайтотека), в первые сутки после приема сайтотека - у 82,1%, на вторые сутки - у 7,1% (в среднем через $12,5 \pm 1,7$ часа).

Клинически это проявлялось появлением кровянистых выделений из половых путей скудных или умеренной интенсивности в первые сутки после приема Пенкрофтона, которые в большинстве случаев усиливались в первые часы после приема Сайтотека. Продолжительность кровянистых выделений составляла в большинстве случаев от 7 до 11 дней ($7,8 \pm 1,2$ дня). У 3 (10,7%) пациенток наблюдались скудные кровянистые выделения до 14-16 дня. Кровотечения, потребовавшие проведения консервативной гемостатической терапии в течение 1-2^{'''}-х дней (дицинон, памба, окситоцин, аскорутин, викасол) были отмечены у 2-х пациенток (7,1%). Хирургического вмешательства с целью гемостаза не потребовалось ни в одном случае. Схваткообразные боли внизу живота в момент изгнания плодного яйца были отмечены у 4-х пациенток (14,2%), которые купировались приемом спазмолитических (1 таблетка но-шпы) и/или анальгетических (1 таблетка анальгина) средств.

Все женщины констатировали момент изгнания плодного яйца, о чем во время очередного визита сообщалось врачу.

Метод не дал положительного результата только в 1 случае (3,6%). По данным УЗИ было зафиксировано наличие остатков плодного яйца в полости матки, по поводу чего женщине было проведено диагностическое выскабливание. Следует отметить, что эта пациентка имела в анамнезе искусственный аборт, осложнившийся послеабортным эндометритом. По-видимому отсутствие достаточного эффекта в этом случае было обусловлено исходным нарушением рецепторного аппарата матки и сократительной способности миометрия.

Побочные эффекты были отмечены при приеме Сайтотека (тошнота - 10,7%, рвота - 7,1%, гипертермия - 3,6%). Пенкрофтон все женщины переносили хорошо.

На контрольных ультрасонограммах выполненных на 14-18 - е сутки после экспульсии плодного яйца состояние эндометрия не отличалось от нормы у 53,6% женщин. Расширение М-эхо и наличие гипоэхогенного содержимого либо неоднородность и эконегативные включения выявлены у 42,8%. Этим женщинам дополнительно назначался препарат Дюфастон в дозе 10 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней и проводилось дополнительное ультразвуковое исследование после очередной менструации, при котором было выявлено нормальное состояние М-эхо. В 1 случае (3,6%) УЗИ-исследование показало наличие плацентарного полипа, по поводу которого женщине была выполнена гистероскопия и установлено наличие неполной перегородки в матке. Контрольные анализы крови не отличались от нормы.

Таким образом, проведенное клиническое исследование показало высокую эффективность (96,4%) препарата Пенкрофтон в комбинации с синтетическим аналогом простагландина - сайтотеком в целях медикаментозного прерывания беременности малых сроков и его безопасность для этих целей. Метод может являться альтернативой хирургическому аборту, так как позволяет избежать риска связанного с хирургическим вмешательством и анестезией, механического повреждения эндо- и миометрия, опасности восходящей инфекции, а также психогенной травмы пациенток.

Применение Пенкрофтона не вызывает нарушений менструального цикла и вероятность его влияния на репродуктивную функцию практически отсутствует.

Обсуждение результатов

Механизм действия Пенкрофтона как и других антигестагенов (антипрогестинов) - веществ подавляющих действие прогестерона на уровне рецепторов - основан на взаимодействии с гормонсвязывающим доменом рецептора клеток - мишеней, что вызывает "неэффективную" его конформацию и блокаду эффектов природного стероида [12].

Мифепристон восстанавливает до исходного уровня чувствительность циркулярной мышцы на окситоцин, снижаемый прогестероном. Препарат повышает сократительную способность миометрия, потенцируя тем самым эффект простагландинов [3, 13]. Анализ морфометрических показателей выявил дозозависимое антигестагенное ингибирование образования желез и дегенеративные изменения железистых клеток в эндометрии [14]. С другой стороны наблюдались признаки активации эндометриальной стромы (пролиферация, васкуляризация, отек) [16].

Т.Н.Мельник с соав. [7] с целью изучения причин гибели эмбриона и непосредственных механизмов отторжения плодного яйца при применении мифепристона (мифегина) проведено патоморфологическое исследование материала выкидышей. Было обнаружено, что линия отторжения формирующейся плаценты проходила по терминальным окончаниям якорных ворсин и остаточным фрагментам базальной оболочки, состоящей из пластов цитотрофобласта и децидуальных клеток. В полости эмбрионального мешка обнаруживались сохраненные фрагменты эмбриона, амниотической оболочки и желточного мешка. Обращало внимание полное соответствие строения ворсин, а также стенки эмбрионального мешка, что объяснялось небольшим сроком от момента приема препарата до отторжения эмбрионального мешка.

Непосредственный механизм отторжения заключался в формировании гематомы в толще базальной пластинки с переходом ее в близлежащее межворсинчатое пространство. Местный характер геморрагических нарушений (на границе эндо- и миометрия), их острое возникновение и кратковременность процесса не создают предпосылок для выброса тромбопластических масс, и, следовательно, для изменения

гемостазиологических параметров крови, что подтверждалось исследованием свертывающей системы крови.

Высокая эффективность и безопасность Пенкрофтона выявленная в нашем исследовании подтверждается мультицентровым, рандомизированным, слепым, контролируемым исследованием параллельных групп, проведенным с участием 300 пациенток в пяти исследовательских центрах России. Была показана высокая эффективность Пенкрофтона, причем она была выше в сочетании с синтетическим аналогом простагландина E₁, чем в режиме монотерапии - 96% и 84% соответственно. Была также продемонстрирована безопасность препарата, подтвержденная лабораторными показателями.

В настоящее время имеется опыт применения Пенкрофтона у подростков [1,2]. Было показано, что эффективность, клиническое течение, частота и характер побочных эффектов у подростков и женщин детородного возраста не различались. Сравнительная оценка влияния медикаментозного и хирургического методов прерывания беременности на показатели иммунного статуса у подростков выявило более неблагоприятные изменения функциональной активности иммунокомпетентных клеток после мини-аборта по сравнению с медикаментозным, что не позволяет рассматривать мини-аборт как оптимальный метод прерывания беременности в подростковом возрасте, так как после него в течение длительного времени сохраняются и усугубляются негативные изменения иммунитета, свидетельствующие о развитии воспалительного процесса.

На основании вышеизложенного, можно сделать вывод, что высокая эффективность и безопасность Пенкрофтона, возможность его применения в амбулаторных условиях позволяют рекомендовать его для широкого применения, особенно у первобеременных женщин. Перспективным также представляется возможность его использования у девушек-подростков.

Литература

1. Богатова И.К., Горбуля С.СУ/Вестник Ивановской Медицинской Академии.-2000.-Т.5.-№ 1-2. - С. 44-46.
 2. Богатова И.К., Сотникова Н.Ю., Ациферова Ю.С., Горбуля С.С.//Акуш. и гин.-2001.-№2.-С.14-17.
 3. Караева Е.Н., Соловьева Е.В., Кирпичников Н.В., Туманов А.В.//Экспер. и клин, фармакол. - 1999. - №4(62). - С.72-76.
 4. Кулаков В.И.//Проблемы планирования семьи в России: Мат. конф. - М., 1993.-С. 19-20.
 5. Кулаков В.И., Фролова О.Г., Волгина В.Ф.//Акуш. и гин. - 1991. - №4. - С. 20-23.
 6. Концепция охраны репродуктивного здоровья населения России на , период 2000-2004гг. иТхлан мероприятий по ее реализации. - М., 2000г. - 24с.
 7. Мельник Т.Н., Милованов А.П., Серова О.Ф. и др.//Российский вестник акушера-гинеколога. - 2001. -№4(6). - С.42-43. " '•
 8. Слепцова С.И.//Акуш. и гин. - 1991. - №4. - С.20-23.
 9. Чередниченко Т.С. Беременность и роды у женщин после искусственного прерывания первой беременности и здоровье их младенцев: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 2001. - 21 с.
- Ю.АиБепу Е., Pedyron R., Baird D. T. et al.//Int. j. Fertil. - 1995. - №40.-P.85-91.
- 11.Baid D.T., Slikharaen N., Thong K.//HumVRepord. - 1995. - №10. - P. 1521-1527. 12.Baulien E.E.//Endocrinol. Metab. Clin. North Am. - 1991. - Vol.20 (4). - P. 873-891.
- 13.Byjdeman M., Jwhn MX.//Contraception. - 1985. - Vol.32.-P. 45-51.
- 14.Cliwalisz K., Fahrnholz - F. et al.//Am. j. Obstet. Gynecol. - 1991. - Vol. 165 (6).-P. 1760-1770. 15.Elger W., Beier S., Chwalisz K. et al.//J. Steroid Biochem. - 1986. - Vol. 25. - P. 835-845. 16.Ghosh D., Senguptag., Hendrick A.G.//Hum. Reprod. - 1996. - Vol 11 (9). - P. 2026-2035.

Резюме

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ПЕРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА ПЕНКРОФТОН

Г.Б.Дикке

В статье приведены данные об эффективности применения препарата Пенкрофтон для прерывания беременности малых сроков у 28 женщин, которая составила 96,4%. Особенности клинического течения медикаментозного аборта позволяют говорить о безопасности этого метода. В обсуждении приводится информация из литературных источников о механизмах действия антипрогестинов, к классу которых относится Пенкрофтон. Представляется перспективным использование метода для снижения осложнений от искусственного аборта, особенно среди первобеременных и юных женщин.

Библиография: 16 источников.

Ключевые слова: Медикаментозный аборт, Пенкрофтон, Мифепристон.

Бегущий заголовок: прерывание беременности Пенкрофтоном.