

## ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА МИФЕПРИСТОНА В ФОРМИРОВАНИИ ТАКТИКИ АКТИВНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

Домрачева М.Я.<sup>1,2</sup>, Соколова-Попова Т.А.<sup>1</sup>, Болдырева Ю.А.<sup>1</sup>, Гарфутдинова Ю.О.<sup>1</sup>,  
Домрачева О.А.<sup>1</sup>, Зорин М.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; e-mail: ulia-boldyreva@mail.ru;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Красноярский краевой центр охраны материнства и детства», Красноярск

**Цель исследования:** провести оценку эффективности и безопасности применения мифепристона, назначаемого с целью преиндукции родовой деятельности. В объект исследования были включены 39 беременных с тенденцией к перенашиванию. Все пациентки разбиты на четыре группы для дальнейшего исследования. Оценка степени зрелости шейки матки проводилась по шкале Е.Х. Бишопа. Назначение мифепристона осуществлялось по схеме: однократный энтеральный прием 0,2 г препарата в группах А1 и В1; в группах А2 и В2 – повторная доза в 0,2 г через сутки от приема первой дозы в связи с отсутствием должного эффекта созревания шейки матки. Установлено: 1) в 82% случаев наблюдения регистрировалось созревание шейки матки более 11 баллов по шкале Бишопа; 2) наиболее эффективная преиндукция родов наблюдалась на фоне однократного приема, что сопровождалось укорочением продолжительности родов, а также более низким уровнем кровопотери. Укорочение продолжительности родов, в свою очередь, приводило к более высокому уровню осложнений родов. На основе корреляционного анализа показано, что избыток массы тела (ожирение) беременной является негативным фактором в отношении преиндукции родов. Обоснована актуальность дальнейшей оптимизации фармакотерапии, ориентированной на индивидуализацию дозы и коррекцию гиперергического профиля родоразрешения.

**Ключевые слова:** родоразрешение, преиндукция родов, мифепристон, зрелость шейки матки, избыток массы тела.

## POSSIBLE PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF MIFEPRISTONE IN THE FORMATION OF THE TACTICS OF ACTIVE DELIVERY

Domracheva M.Y.<sup>1,2</sup>, Sokolova-Popova T.A.<sup>1</sup>, Boldyreva Y.A.<sup>1</sup>, Garfutdinova Y.O.<sup>1</sup>,  
Domracheva O.A.<sup>1</sup>, Zorin M.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Jaseneckiy Ministry of public Health of Russia, Krasnoyarsk, e-mail: ulia-boldyreva@mail.ru;

<sup>2</sup>Krasnoyarsk Regional Clinical Center of Maternity and Childhood, Krasnoyarsk

**The aim of the study:** to assess the efficacy and safety of mifepristone which is ordered for labor pre-induction. The object of the study included 39 women with a tendency to the postterm pregnancy. All patients were divided into four groups for further research. Cervix maturation was evaluated with Bishop scale. The administration of mifepristone was carried out according to the scheme: a single oral administration of 0.2 g of the medicine in groups A1 and B1; in groups A2 and B2 – a repeated dose of 0.2 g a day from the first dose due to the lack of proper effect of the cervix maturation. The following results were obtained: 1) cervix maturation of more than 11 points on the Bishop scale in 82% of cases of observation; 2) the combination of the most effective labor pre-induction after a single admission with a low level of blood loss, as well as shortening of the labor duration, which led to a higher level of labor complications. The correlation analysis has shown that the excess body weight (obesity) of a pregnant woman is a negative factor in relation to pre-induction of labor. The relevance of further optimization of pharmacotherapy focused on individual dosage and correction of hyperergic profile of delivery is proved.

**Keywords:** delivery, labor pre-induction, mifepristone, cervix maturation, excess body weight.

Вариативность целей акушерства и перинатологии всегда укладывалась в рамки концепции «здоровой матери – здоровый ребенок». В этом аспекте родоразрешение через естественные родовые пути во многом решают эту задачу [1; 2]. Одним из ключевых факторов успешного и бережного родоразрешения через естественные родовые пути

является потенциальная готовность тканей родового канала для прохождения плода, в частности в виде такой характеристики, как зрелость шейки матки. В настоящее время считается, что процесс формирования зрелости шейки матки – это формирование сосудистого русла шейки матки, степень биологической готовности которого отрицательно коррелирует с вероятностью возникновения аномалий родовой деятельности, а клиническая зрелость может быть определена приемами функциональной диагностики [3; 4].

Для успешной преиндукции родов существует значительный спектр способов достижения зрелости шейки матки [5], среди которых особое место занимает способ, реализуемый посредством энтерального приема мифепристона – лекарственного препарата группы антигестагенов. К числу основных преимуществ данного способа относят удобный способ введения и возможность точной дозировки лекарственного средства [6]. Механизм действия этого антигестагенного препарата основывается на блокаде рецепторов прогестерона за счет более высокого сродства к рецепторам, повышении сократительной способности миометрия за счет усиления высвобождения интерлейкина-8, повышении чувствительности миометрия через систему комплекса простагландина F<sub>2a</sub> рецепторов (ФП) и его двух изоформ (ФП-1 и ФП-V2). Интерлейкин-8 регулируется нокдаун-эффектом FPV 2 в первично-культивируемых децидуальных клетках. Последний элемент механизма действия непосредственно способствует развитию родовой деятельности [7].

При наличии большого числа клинических сообщений, освещающих результаты преиндукции родов, прочие клинические и фармакотерапевтические аспекты применения мифепристона отражены мозаично и не позволяют создать целостного представления о вероятностном профиле родоразрешения на фоне этого лекарственного средства. Данная ситуация определила цель исследования: оценить эффективность и безопасность применения мифепристона, назначаемого с целью преиндукции родовой деятельности, в плане материнских и перинатальных исходов родоразрешения.

Цель исследования: провести оценку эффективности и безопасности применения мифепристона, назначаемого с целью преиндукции родовой деятельности.

**Материал и методы исследования.** Объект исследования: беременные с тенденцией к перенашиванию, имеющие незрелые родовые пути (n=39), которые имели показания к преиндукции родовой деятельности и подписали добровольное информированное согласие на применение мифепристона. Срок беременности в группах сравнения на момент поступления в стационар был одинаков: 40 недель и 2-3 дня беременности. Ретроспективно пациентки были подразделены на 4 группы - группы А1, А2 (лица, родоразрешенные путем операции кесарева сечения, n=14) и В1, В2 (лица, родоразрешенные через естественные родовые пути, n=25): группа А1 – лица, родоразрешенные путем операции кесарева сечения

по причине возникновения акушерских показаний к операции кесарева сечения (n=7); группа А2 – лица, родоразрешенные путем операции кесарева сечения по причине отсутствия ожидаемого эффекта мифепристона (n=7); группа В1 – лица, однократно получившие 1 таблетку мифепристона дозой 0,2 г (n=10); группа В2 – лица, получившие 2 таблетки мифепристона по 0,2 г 1 раз в день (n=15).

Группы сравнения были валидными по параметрам акушерского и гинекологического анамнезов. Определенные различия прослеживались среди соматометрических характеристик данных: при практически равных значениях возраста и роста более низкие значения массы тела и индекса массы тела прослеживались среди лиц подгрупп А1 и В1 (таблица 1).

Таблица 1

Сведения о возрасте

Параметр сравнения	Величина исследованных параметров в подгруппах сравнения (количество наблюдений)			
	А1 (n=7)	А2 (n=7)	В1 (n=15)	В2 (n=10)
Возраст (лет)	31,0+2,9	29,1+3,0	29,0+4,0	30,3+3,2
Рост (см)	164,1+2,8	163,4+2,2	164,3+3,0	163,8+1,7
Масса тела (кг)	77,2+5,8	90,0+7,9	76,7+6,4	86,9+4,7
ИМТ (индекс Кетле, кг/см <sup>2</sup> )	27,9+1,9	33,7+2,1* <sup>А1-А2</sup>	28,4+2,0	32,4+1,4

Оценка степени зрелости шейки матки проводилась по шкале Е.Х. Бишопа. Индекс массы тела (ИМТ) определялся по расчетной формуле:  $ИМТ = m/g^2$ , где m – масса тела (кг), g – рост стоя (м) [7]. Назначение мифепристона осуществлялось по схеме: однократный энтеральный прием 0,2 г препарата лицам группы А1 и В1; лицам в группе А2 и В2 – повторная доза в 0,2 г через сутки от приема первой дозы в связи с отсутствием должного эффекта созревания шейки матки [6].

Обработка данных проводилась с использованием программы MS Excel 2007. Распределение значений исследованных показателей носило нормальный характер, что позволяло использовать критерий Стьюдента для расчета статистической достоверности. Рассчитывали среднюю арифметическую величину и ее ошибку ( $M \pm m$ ), коэффициент Стьюдента (t) с определением достоверности различий (p). Критический уровень значимости (p) для оценки параметрических и непараметрических данных принимался равным  $\leq 0,05$ .

Исследование реализовано на базе Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства» (КГБУЗ КККЦОМД) в период с ноября 2017 года по январь 2018

года.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Оценка эффективности применения препарата показала следующее. Среди 39 обследованных отсутствие или недостаточно выраженный ожидаемый эффект созревания шейки матки наблюдали в 7 случаях (группы А2). В других 7 случаях ожидаемый эффект развился в должной степени, но клиническая ситуация требовала проведения операции экстренного кесарева сечения по другим акушерским показаниям (группа А1, n=7). Таким образом, ожидаемая терапевтическая эффективность мифепристона в виде созревания шейки матки наблюдалась в 82% случаев наблюдения (в 32 из 39 случаев наблюдения).

Количественная оценка зрелости шейки матки показала, что фармакотерапевтический эффект мифепристона статистически значимо прослеживался во всех группах сравнения (при  $p < 0,001$ ), но клинически необходимый уровень реализовывался при значениях степени зрелости 10-11 баллов и больше, что наблюдалось в группах В1 и В2 (таблица 2).

Таблица 2

Данные количественной оценки зрелости шейки матки в группах сравнения по шкале Бишопа

Параметр сравнения (единицы измерения)	Данные о встречаемости параметра в группах сравнения			
	А1 (n=7)	А2 (n=7)	В1 (n=15)	В2 (n=10)
Исходная степень зрелости шейки матки (балл)	3,5±0,4	3,6±0,7	3,9±0,7	3,2±0,6
Степень зрелости шейки матки через сутки после приема последней мифепристона (балл)	5,9±0,5 ###	6,1±0,7 ###	11,5±0,5 ###; *** А1-В1, А2-В1	12,4±0,5 ###; *** А1-В1, А2-В1

Условные обозначения: \* – достоверность различия по сравнению с другими группами сравнения при  $p \leq 0,05$ ; \*\*\* –  $p \leq 0,001$ ; ### – достоверность различия по сравнению с исходным значением при  $p \leq 0,001$ .

Оценивая возможность и эффективность применения других методов созревания шейки перед фармакотерапевтическим методом созревания шейки матки посредством энтерального приема мифепристона, имеющего минимальный спектр фармакотерапевтических противопоказаний к назначению, следует признать, что данный метод является эффективным способом формирования готовности половых путей для естественного родоразрешения.

Количественные данные о результатах родоразрешения на фоне исследуемого преиндуктора обосновывали высокую эффективность мифепристона на фоне однократной терапевтической дозы мифепристона, т.е. данные в группе В1 (таблица 3).

Таблица 3

Сведения о некоторых характеристиках родоразрешения

Параметр сравнения (единицы измерения)	Величина исследованных параметров в группах сравнения (количество наблюдений)		
	A2 (n=7)	B1 (n=15)	B2 (n=10)
Продолжительность безводного промежутка (минуты)	778±191	225±156 *A2-B1	639±200
Общая продолжительность родов (минуты)	–	373±85	423±110
Длительность I периода родов (минуты)	–	342±78	374±101
Длительность II периода родов (минуты)	–	23±7	27±9
Длительность III периода родов (минуты)	–	13±6	9±4
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте (балл)	8,9±0,4	8,3±0,5	8,7±0,2
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте (балл)	9,3±0,4	8,6±0,5	9,0±0,2
Объем кровопотери в родах (мл)	–	265±41	300±80
Перинатальные потери (%)	0	0	0
Масса плода	3321±309	3291±242	3284±374
Рост плода (см)	54,3±2,3	53,0±1,7	52,5±2,2

Условные обозначения: \* – достоверность различий при  $p \leq 0,05$ ; \*\*\* –  $p \leq 0,001$ .

Это проявлялось в том, что в группе B1 прослеживались:

- минимальная продолжительность безводного промежутка (225±156 мин.);
- минимальная продолжительность родов (6 часов 13 минут) при минимальной продолжительности первого периода (5 часов 42 минуты);
- минимальный объем кровопотери.

Однако снижение продолжительности родов до 6 часов за счет продолжительности I периода родов может иметь негативное влияние на физиологичность родоразрешения через естественные родовые пути. Рассмотрение в подобном аспекте сведений об осложнениях родов (таблица 4) позволило установить следующее.

Таблица 4

Сведения об осложнениях родов

Параметр сравнения (единицы измерения)	Данные о встречаемости параметра в группах сравнения			
	A1 (n=7)	A2 (n=7)	B1 (n=15)	B2 (n=10)
Дискоординация родовой деятельности	14,3%	0%	13,3%	20,0%
Преждевременный разрыв плодных оболочек	71,4%	28,6%	53,3%	0 *A1-B2, ** B1-B2
Разрыв шейки матки, в том числе: 1 степени 2 степени	–	–	26,7% 20,0% 6,7%	40,0% 40,0 0%
Разрыв промежности	–	–	13,3%	0

Разрыв влагалища	–	–	6,7%	30%
Эпизиотомия	–	–	40,0%	40%
Острая внутриутробная гипоксия плода	28,6%	0	26,7%	0% *B1-B2
Операция вакуум-экстракция плода	–	–	20,0%	0%
Среднее количество осложнений в группе сравнения (кол-во осложнений/роды)	1,14±0,24	0,29±0,41	2,8±0,6 *A1-B1, ***A2-B2	1,0±0,6 *B1-B2

Условные обозначения: \* – достоверность различий при  $p \leq 0,05$ ; \*\* – при  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* – при  $p \leq 0,001$ .

1. Среди всех групп сравнения в группе В1 наблюдалось наибольшее среднее количество осложнений в родах:  $2,8 \pm 0,6$  осложнений/роды, что было более высоким по сравнению с другими группами при  $p \leq 0,05-0,001$ .

2. Наименьшее среднее количество осложнений в родах среди групп сравнения наблюдалось в группе А2:  $0,29 \pm 0,41$  осложнений/роды, что было достоверно ниже, чем в группах В1 и В2, в пределах тенденции было ниже, чем в группе А1.

3. Сопоставление осложнений в родах между группами В1 и В2 позволило определить, что среди пациенток с созреванием шейки матки на фоне однократной дозы мифепристона в 0,2 г (группа В1) по сравнению с двукратным приемом аналогичной дозы мифепристона наблюдался: а) более высокий уровень преждевременного разрыва плодных оболочек (53,3% против 0%,  $p \leq 0,01$ ); б) более высокий уровень острой внутриутробной гипоксии плода (26,7% против 0%,  $p \leq 0,05$ ).

Таким образом, полученные данные свидетельствовали о том, что: 1) наиболее высокий уровень осложнений родов прослеживался у лиц группы В1, у которых клинически активно и эффективно на основе однократного приема 0,2 г мифепристона созревала шейка матки; 2) наиболее низкий уровень осложнений родов прослеживался у лиц группы А2, у которых отсутствие ожидаемого уровня клинической активности мифепристона сопровождалось изменением тактики активного родоразрешения на проведение операции кесарева сечения.

Следует отметить другую параллель, имевшую место между массометрической характеристикой обследованных и величиной зрелости шейки матки на уровне корреляционных отношений:

1) значения коэффициентов корреляции «масса тела – степень зрелости шейки матки» и «индекс массы тела – степень зрелости шейки матки» в группах сравнения позволили установить, что эффекты мифепристона прослеживались по парам «масса тела – степень зрелости шейки матки», «индекс массы тела – степень зрелости шейки матки» в группе В1,

составляя 0,37 и 0,39. В группе В2 значения аналогичных коэффициентов корреляции не превышали 0,2. Эти значения в своей логике согласовывались с тем, что действие мифепристона не укладывается только в рамки эффекта «доза – лекарственный эффект», а реализуется как воздействие биологически активного вещества в условиях сложного поликомпонентного гормонального профиля системы мать-плод. Такая позиция логична и объясняется тем, что при внешнем сходстве клинических статусов беременных с тенденцией к перенашиванию сложно предсказать один из трех вариантов фармакологического влияния мифепристона на состояние шейки матки, а именно: эффективен в дозе 0,2 г, эффективен в дозе 0,4 г, не эффективен даже в дозе 0,4 г;

2) значения коэффициентов корреляции «индекс массы тела – степень зрелости шейки матки» в группе В1 в своей структуре были неоднородны, т.к. имели величину: в диапазоне значений индекса массы тела до 27,0 равную 0,99; в диапазоне значений индекса массы тела 27,0–28,9 равную 0,89; в диапазоне значений индекса массы тела больше 27,0 равную 0,54. Подобный результат позволяет аргументированно предполагать, что реализация фармакологической активности мифепристона по отношению к формированию зрелости шейки матки формируется не только в формате «доза – эффект», но и в формате «доза – избыток массы тела (жировой ткани) – эффект». Из этого следует, что степень ожирения является фактором, снижающим фармакотерапевтическую активность мифепристона в отношении состояния зрелости шейки матки.

### **Выводы**

1. Энтеральный прием мифепристона беременными с тенденцией к перенашиванию по схеме «однократный прием 0,2 г мифепристона и повторный прием аналогичной дозы при отсутствии ожидаемого эффекта через сутки» обеспечивает ожидаемый эффект созревания шейки матки не менее 11 баллов по шкале Бишопа в 82% случаев наблюдения, что позволяет планировать родоразрешение для подобной категории беременных через естественные родовые пути.

2. Эффективная преиндукция родов на фоне однократного приема мифепристона в дозе 0,2 г сочетается с более высоким уровнем таких осложнений родов, как преждевременный разрыв плодных оболочек и острая внутриутробная гипоксия плода.

3. Корреляционный анализ сопоставления массометрических данных и количественной оценки зрелости шейки матки на фоне преиндукции родов мифепристоном позволяет высказать предположение о том, что доза мифепристона в 0,2 эффективна для развития преиндукции родов независимо от массы тела беременной, но избыток массы тела (ожирение) беременной при этом является негативным фактором в отношении достижения клинически ожидаемого уровня зрелости шейки матки, необходимого для реализации

тактики родоразрешения через естественные родовые пути.

### Список литературы

1. Ахмадеева Э.Н., Еникеева Ю.Д. Сравнительная оценка компонентов качества жизни родильниц в послеродовом периоде в зависимости от способа родоразрешения // Проблемы женского здоровья. 2012. № 4. С. 27-33.
2. Радзинский В.Е., Фукс А.М. Акушерство: учебник. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2016. 1040 с.
3. Чехонацкая М.Л., Яннаева Н.Е. Изменение гемодинамики шейки родов накануне физиологических родов. Ультразвуковые критерии «зрелости» шейки матки у беременных женщин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010. № 4. С. 36-44.
4. Ефремов А.В., Ибрагимов Р.Р. Способ определения биологической зрелости шейки матки перед родами // Патент РФ № 2178265, МПК<sup>7</sup>, А61 В 5/04. Оpubл. БИПМ 20.01.2002. Бюл. № 2. 23 с.
5. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е. Акушерство: национальное рук-во. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2013. 1200 с.
6. Baev O.R., Rumyantseva V.P., Tsyachnyu O.V., Kozlova O.A., Sukhikh G.T. Outcomes of mifepristone usage for cervical ripening and induction of labour in full-term pregnancy. Randomized controlled trial. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2017. No. 217. P.144-149. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.038.
7. Ma C., Feng W., Han W., Lu Y., Liu W., Sui Y., Zhao N., Lye S.J., Li J. Elevated mRNA expression of PGF2 $\alpha$  receptor splice variant 2(FP-V2) in human decidua is associated with incomplete mifepristone-misoprostol-induced early medical abortion by regulation of interleukin-8. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2016. No. 29 (21). P. 3472-3477. DOI: 10.3109/14767058.2015.1132692.