

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 1, Number 319 (2017), 53 – 57

A. Khozhamuratova¹, G. Bapayeva², G. Akhmedianova¹, E. Ramazanova¹¹JSC "Astana Medical University", Kazakhstan,²CFB UMC National Research Center of Maternal and Child Health, Astana, Kazakhstan**EFFECTIVENESS OF DIFFERENT METHODS OF TERMINATION
IN MISSED ABORTION OF THE FIRST TRIMESTER**

Abstract. This article presents comparative results of using the prostaglandin analogue misoprostol by vaginal and oral ways and antiprogestagen mifepristone in combination with misoprostol for termination of missed abortion. It was found that the vaginal route of administration of misoprostol was more effective in comparison with other methods, and it had minimal side effects.

Keywords: missed abortion, misoprostol, mifepristone, termination of pregnancy.

УДК 618.3:618.36

А. Хожамуратова¹, Г. Бапаева², Г. Ахмедьянова¹, Э. Рамазанова¹¹АО «Медицинский университет Астана», Казахстан,²Филиал КФ УМС «Национальный Научный центр Материнства и Детства, Астана, Казахстан**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ
ПРЕРЫВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ
БЕРЕМЕННОСТИ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА**

Аннотация. Представлены сравнительные результаты эффективности применения аналога простагландина мизопростола вагинального и перорального путей, и антипрогестагена мифепристона в комбинации с аналогом простагландина мизопростолом для прерывания неразвивающейся беременности. Установлено, что вагинальный путь введения мизопростола является более эффективным методом, с минимальными побочными эффектами.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, мизопростол, мифепристон, прерывание беременности.

Введение. Неразвивающаяся беременность (НБ) в первом триместре характеризуются задержкой эмбрионального или фетального развития по результатам УЗИ пустое плодное яйцо (анэмбриония) или эмбрион/плод без сердечной деятельности [1]. Частота встречаемости данной патологии в структуре репродуктивных потерь достаточно высока (10-20%) и среди ранних репродуктивных потерь составляет 45-88,6% [2]. Большой процент этих случаев в настоящее время диагностируется при рутинном ультразвуковом сканировании в первом триместре беременности.

Хирургическая эвакуация остается золотым стандартом медицинской помощи при неразвивающейся беременности, будучи быстрым и весьма эффективным, если выполняется опытным специалистом в соответствующей обстановке. Однако, связанные с этим осложнения (травмирование шейки матки, приводящее к истмикоцервикальной недостаточности, выраженный болевой синдром, структурная и функциональная неполноценность эндометрия) диктует поиск альтернативных приемлемых путей ведения таких пациенток [3].

В связи с этим, для прерывания беременности в настоящее время используются преимущественно медикаментозные методы, которые как показали рандомизированные исследования [4]

имеют преимущество по сравнению с традиционным хирургическим вмешательством. Исследователями делались попытки сравнить эффективность различных путей введения (пероральных и вагинальных путей) аналогов простагландинов, однако данные, полученные ими, неоднозначны [5].

Цель исследования. Сравнить эффективность применения аналога простагландина 200 мкг мизопростола при различных путях введения и антипрогестагена мифепристона 200 мкг в комбинации с аналогом простагландина мизопростолом 200 мкг для прерывания неразвивающейся беременности в первом триместре

Материал и методы. Проведено рандомизированное, проспективное исследование 94 беременных женщин с диагнозом неразвивающейся беременности до 12 недель, после получения информированного согласия. Исследование проводилось на базе Городской Больницы №2 г. Астаны и на базе кафедры акушерства и гинекологии №1 АО «Медицинский Университет Астана» в период 2015–2016 гг. Критериями включения в исследование были: 1) возраст 18–45 лет; 2) срок гестации ≤ 12 недель по последней менструации; 3) установленный диагноз неразвивающейся беременности на УЗИ; 4) шейка матки, закрытая при вагинальном исследовании; 5) гемоглобин ≥ 90 г/л; 6) нормальная температура тела; 7) информированное согласие. Критерии исключения: 1) чрезмерные маточные кровотечения; 2) нестабильная гемодинамика; 3) нарушение коагуляции (ПТИ $\leq 85\%$, фибриноген < 2.0 г/л); 4) признаки и симптомы инфекции; 5) наличие в анамнезе экстрагенитальной патологии, при которой противопоказано применение простагландинов, 6) активный период лактации; 7) многоплодная беременность

Путем случайной выборки обследованные женщины были разделены на 3 группы: группа А: 32 пациентки, которым вводили 200 мкг мизопростола интравагинально в задний свод влагалища каждые 3 часа максимально до шести доз; группа Б: 31 пациентка, получавшая 200 мкг мизопростола перорально каждые три часа не более шести доз, группа В: 31 пациентка, которые получали 200 мг мифепристона и через 24 часов – 200 мкг перорального мизопростола, повторяя каждые три часа не более шести доз.

Всем пациенткам проводился мониторинг жизненно важных показателей, наблюдали за влагалищным кровотечением и за процессом изгнания плодного яйца, отмечали побочные эффекты препарата. В течение следующих 12–36 часов оценивались результаты как: полный выкидыш, неполный выкидыш (эхограмма не соответствовала пустой полости матки) или отсутствие изгнания продуктов зачатия, в последующем потребовавшее применения хирургического аборта. Каждая женщина была информирована об изгнании плодного яйца и возможных симптомах. Если плодное яйцо было изгнано, она осматривалась вагинально и затем проводилось трансвагинальное УЗИ. Если плодное яйцо оставалось, то продолжалось введение дополнительных доз мизопростола до тех пор, пока не произошло полное изгнание плодного яйца или не получена максимальная доза мизопростола. Если у пациентки беременность прерывалась раньше, то дополнительные дозы не назначались.

Пациенток наблюдали в течение 6 часов после полного выкидыша, а затем отпускали домой. Они получали антибиотики с профилактической целью в течение 3–5 дней.

Контрольный осмотр проводился через 14 дней после выписки, им проводился опрос, трансвагинальное УЗИ, гинекологический осмотр. Кровотечение делили по продолжительности – как короткое (до 5 дней), среднее (5–10 дней) или длительное (свыше 10 дней), по количеству – как тяжелые, умеренные или слабые. В ходе беседы с пациенткой уточнялись побочные эффекты или любое дополнительно принятое лечение. Последующий визит назначался на 6-ю неделю, чтобы определить время, необходимое для возобновления менструации, каких-либо других побочных эффектов (если испытывала) и переносимости лечения.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст обследованных пациенток варьировал от 20 до 42 лет, составив в среднем $30,75 \pm 1,03$ лет. Сравнительный анализ по возрастным категориям не выявил статистически значимых различий между группами. Большинство пациенток были повторнородящими (66,7% - в группе А, 56,7% - в группе Б, 76,7% - в группе В). Предыдущие аборты в анамнезе были у 33,3% женщин - в группе А, у 36,7% - в группе Б и 23,3% - в группе В. Замершая беременность в анамнезе была у 23,3% женщин в группе А, у 30% в группе Б и 16,7% в группе В. Средний срок гестации составил на момент исследования: $73,7 \pm 2,2$ дней в группе А; $75,6 \pm 2,7$ дней в группе Б и $73,674 \pm 1,268$ дней в группе В.

Большинство женщин обнаруживали неразвивающуюся беременность при случайном УЗИ при появлении мажущих темно-коричневых выделении из половых путей, когда обращались к гинекологу по месту проживания либо при доставлении бригадой скорой помощи в urgentную клинику. В нашем исследовании окончательный показатель эффективности определяли в качестве полного опорожнения полости матки без необходимости хирургического вмешательства. Также учитывались данные трансвагинального УЗИ, согласно которых толщина эндометрия должна быть не более 15-17 мм, без гиперэхогенных включений.

Результаты исследования показали (таблица 1), что показывают, что мизопростол при двух путях введения и комбинированное применение мифепристона с мизопростолом являются эффективным нехирургическим методом, и обладает более высокой эффективностью при вагинальном пути введения мизопростола. Применение аналога ПГЕ1 мизопростола без антипрогестагена показывает также высокую эффективность. Это еще раз подтверждает гипотезу о том, что антигестагены не являются действительно необходимыми для прекращения неразвивающейся беременности, так как уровень прогестерона, как правило, низкий, и поэтому только ПГЕ1 обязаны инициировать сокращение матки и изгнание плодного яйца.

Таблица 1 – Клинический исход в сравниваемых группах

Исход	группы		
	А	Б	В
Полный выкидыш	30 (93,75%)	25 (80,6%)	26 (83,87%)
Неполный выкидыш	2 (6,25%)	5 (16,1%)	5 (16,1%)
Беременность не прервалась	0	1 (3,22%)	0
Всего	32 (100%)	31 (100%)	31 (100%)

В тоже время, имело место неэффективность медикаментозного прерывания: у двух пациенток в вагинальной группе мизопростола был неполный выкидыш, и в обоих случаях потребовалось хирургическое вмешательство. В пероральной группе у 6 пациенток было неэффективное лечение.

Нами было проанализировано количество доз мизопростола, необходимого для полного выкидыша в сравниваемых группах (таблица 2).

Таблица 2 – Количество доз мизопростола, потребовавшихся для полного выкидыша в сравниваемых группах

Количество доз	Группы		
	А	Б	В
Один	2 (6,25%)	0 (%)	6 (19,3%)
Два	7 (21,8%)	3 (9,67%)	19(61,3%)
Три	16 (50%)	10 (32,25%)	6 (19,3%)
Четыре	7 (21,87%)	14 (45,1%)	0 %
Пять	0%	3 (9,67%)	0%
Шесть	0%	1 (3,22%)	0%
Всего	30	25	26

Результаты исследования показали, что у 2 (6,25%) пациенток в группе А, 0% - в группе Б, и у 6 (19,3%) пациенток в группе В полный выкидыш произошел после первой дозы, в то время как у 7 пациенток (21,8%) группы А, у 3 (9,67%) в группе Б, и у 19 (61,3%) полный выкидыш произошел после второй дозы. После третьей дозы полный выкидыш произошел у 16 (50%) пациенток в группе А, у 10 (32,25%) в группе Б, и у 6 (19,3%), а после четвертой дозы у 7 пациенток (21,87%) в группе А, у 14(45,1%) пациенток в группе Б произошел полный выкидыш.

Таким образом, введение вагинального мизопростола и комбинированное применение мифепристона с мизопростолом было более эффективным, чем пероральное введение мизопростола, так как полный выкидыш в тех группах произошел после третьей-четвертой дозы мизопростола, т.е. дополнительные дозы не потребовались.

Средний интервал (в часах) от введения первой дозы мизопростола до полного выкидыша составила $10,8 \pm 3,4$ часов в группе А; $13,2 \pm 3,1$ часа в группе Б; $5,2 \pm 3,1$ часа – в группе В.

Известно [7], что применение простагландинов может сопровождаться различными побочными эффектами. Результаты нашего исследования показали, что большой процент побочных эффектов имели место в пероральной и комбинированной группе.

Таблица 3 – Побочные эффекты при применении аналога ПГЕ1 мизопростола

Побочные эффекты	Группы			P1	P2	P3
	А	Б	В			
Тошнота/рвота (требующее лечение)	3 (9,4%)	21 (67,7%)	13 (41,9%)	<0,001	<0,05	<0,01
Головная боль	4(12,5%)	5(16,2%)	7(22,5%)	>0,05	>0,05	>0,05
Головокружение	2(6,25%)	5(16,2%)	11(35,5%)	>0,05	>0,05	3.047
Диарея	0 (0)	3(9,7%)	2 6,25%)	>0,05	>0,05	>0,05
спастические боли	7(21,9%)	16(51,6%)	17(54,8%)	<0,01	>0,05	2.85
Лихорадка (требующее лечение)	0 (0)	1 (3,22%)	0 (0)	0	0	0
Сильное кровотечение	0 (0)	2 (6,25%)	2 (6,25%)	0	0	0
Разрыв шейки матки	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0	0
Разрыв матки	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	0	0
Всего	32	31	31			

P1 – различия между группой А и Б; P2 – различия между группой А и В; P3 – различия между группой Б и В.

Из всех наиболее значимых побочных эффектов были тошнота, рвота, сильные спастические боли, диарея, чрезмерное кровотечение.

Так, частота желудочно-кишечных побочных эффектов была выше в пероральной группе, которые легко купировались с помощью противорвотных и противодиарейных препаратов. Наиболее заметным побочным эффектом, связанным с мизопростолом была диарея, которая является естественной реакцией гладких мышц кишечника к увеличению уровня Простагландина, и это, как правило, легко устранялось в течении нескольких дней несмотря на продолжающееся лечение. В пероральной группе мизопростола и комбинированной группе мифепристон с мизопростолом, диарея отмечалась у 3 пациенток (10%) и 2 пациенток (6,6%) соответственно. В вагинальной группе диареи не отмечалось. Гипертермия наблюдалась у одной пациентки в пероральной группе, в то время как в других группах данный симптом не отмечался. Головокружение, головная боль во всех группах встречалась в незначительном количестве от 6 до 36%. Сильные спастические боли, требующие анальгетиков были больше в пероральной и комбинированной группе в сравнении с вагинальной группой (в пероральной и комбинированной группе 51,6 и 54,8% против вагинальной группы 21,9%). Также в нашем исследовании, ни у одной пациентки не было разрыва шейки матки в результате лечения. Эти выводы еще раз доказывают об эффективности медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности [5].

Тяжелые послеабортные кровотечения, которым потребовалось хирургическая эвакуация наблюдалась у немногих пациенток (в пероральной группе – у 2 пациенток (6.6%) и в комбинированной группе у 2 пациенток (6.6%), а вагинальной группе сильного кровотечения не отмечалось), что увеличивает приемлемость медикаментозного лечения при неразвивающейся беременности, которая подходит в качестве практической альтернативы обычной хирургической эвакуации. У большинства пациенток (53.3% в первой группе, 63.3% во второй группе, 60% в третьей группе) было нормальное восстановление менструального цикла в течении 30-45 дней, и это подчеркивает, что влияние мизопростола на начало первой менструации после аборта не зависит от пути введения.

Послеабортные кровотечения: в среднем во всех сравниваемых группах отмечались по количеству кровотечения: умеренная степень – в группе А у 63.3% пациентов, в группе Б – у 60%, в группе В – у 50%, по продолжительности кровотечения 5-10 дней в группе А – у 56.6%, в группе Б – у 33.3%, в группе В – у 60%. Время возобновления менструации: у большинства женщин было нормальное время восстановления до 30 дней и 30-45 дней в группе А (86.6%), в группе Б (79.9%), в группе В (83.3%).

Результаты наших исследований перекликаются с данными других исследователей [5, 6, 8], которые показали эффективность вышеуказанных методов в отдельности, однако в отличие от них нами проведен сравнительный анализ как отдельного применения простагландинов, так и их комбинированного применения с антипрогестероном.

Выводы. Несмотря на разные пути введения препаратов и при комбинированном применении антипрогестерона (мифепристона) с мизопроустолом показатели эффективности были во всех группах высокие. В то же время, вагинальный путь введения простагландинов является более эффективным, с минимальными побочными эффектами.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Неразвивающаяся беременность. Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины) / Авт.-сост. В. Е. Радзинский и др. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 48 с.
- [2] Щеголев А.А., Доброхотова Ю.Э. Неразвивающаяся беременность: тромбофилические и клинико-иммунологические факторы. Современные аспекты терапии. – Серия "Библиотека врача-специалиста". – ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 144 с.
- [3] Dalton V.K., Harris L.H., Gold K.J., Kane-Low L., Schulkin J., Guire K., et al. Provider knowledge, attitudes, and treatment preferences for early pregnancy failure // AJOG. – 2010; 202: 531. – e1-8.
- [4] Petersen S.G., Perkins A.R., Gibbons K.S., Bertolone J.I., Mahomed K. The medical management of missed miscarriage: outcomes from prospective, single-center, Australian cohort // MJA. – 2013; 199: 341-46.
- [5] A Comparative Study to Evaluate the Efficacy of Vaginal vs Oral Prostaglandin E1 Analogue (Misoprostol) in Management of First Trimester Missed Abortion // J Clin Diagn Res. – 2016 May; 10(5):QC14-8. – doi: 10.7860/JCDR/2016/18178.7891. Epub 2016 May 1.
- [6] Mifepristone followed by misoprostol or oxytocin for second-trimester abortion: a randomized controlled trial // Obstet Gynecol. – 2013 Oct; 122(4): 815-20. – doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a2dcb7.
- [7] Абрамченко В.В., Гусева Е.Н. Медикаментозный аборт. Руководство для врачей. – Изд. ЭЛБИ-СПБ, 2005. – 139 с.
- [8] Япчук А.Г. Сравнительный анализ ближайших исходов медикаментозного и хирургического прерывания неразвивающейся беременности в I триместре // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2014; 14(1): 51-54.

REFERENCES

- [1] Radzinskiy V.E., Makletsova S.A., Aleev I.A., Rudneva O. D., Ryabinkina T.S. Nerazvivayushchayasya beremennost': Metodicheskie rekomendatsii MARS (Mezhdistitsiplinarnoy assotsiatsii spetsialistov reproduktivnoy meditsiny). M.: Redaktsiya zhurnala Status Praesens, 2015. 48 p.
- [2] Shchegolev A.A., Dobrokhotova Yu.E. Nerazvivayushchayasya beremennost': trombofilicheskie i kliniko-immunologicheskie faktory // Sovremennye aspekty terapii (Seriya "Biblioteka vracha-spetsialista"). GEOTAR-Media, 2010. 144 p.
- [3] Dalton V.K., Harris L.H., Gold K.J., Kane-Low L., Schulkin J., Guire K., et al. Provider knowledge, attitudes, and treatment preferences for early pregnancy failure // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2010. N 202. P. 531-538.
- [4] Petersen S.G., Perkins A.R., Gibbons K.S., Bertolone J.I., Mahomed K. The medical management of missed miscarriage: outcomes from prospective, single-center. Australian cohort // Medical Journal Australia. 2013. N 199. P. 341-346.
- [5] Marwah S., Gupta S., Batra N.P., Bhasin V., Sama V., Kaur N.A. Comparative Study to Evaluate the Efficacy of Vaginal vs Oral Prostaglandin E1 Analogue (Misoprostol) in Management of First Trimester Missed Abortion // Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016. Vol. 5, N 10. P. 14-18. doi: 10.7860/JCDR/2016/18178.7891. Epub 2016 May 1.
- [6] Elami-Suzin M., Freeman M.D., Porat N., Rojansky N., Laufer N., Ben-Meir A. Mifepristone followed by misoprostol or oxytocin for second-trimester abortion: a randomized controlled trial // Obstetrics and Gynecology. 2013. Vol. 4, N 122. P. 815-820. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182a2dcb7.
- [7] Abramchenko V.V., Guseva E.N. Medikamentoyny abort. Rukovodstvo dlya vrachey // Izd. ELBI-Sankt-Peterburg, 2005. 139 p.
- [8] Yashchuk A.G. Sravnitel'nyy analiz blizhayshikh iskhodov medikamentoznogo i khirurgicheskogo preryvaniya nerazvivayushcheyasya beremennosti v I trimestre // Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2014. Vyp. 14(1). P. 51-54.

А. Хожамурагова¹, Г. Бапаева², Г. Ахмедьянова¹, Э. Рамазанова¹

¹«Астана медицина университеті» АҚ, Қазақстан,

²«Ұлттық ана мен бала ғылыми орталығы», ҰҚ Бөлімшесі «УМС», Астана, Қазақстан

АЛҒАШҚЫ ТРИМЕСТРДЕГІ ДАМЫМАЙТЫН ЖҮКТІЛІК БАРЫСЫНДА ЖҮКТІЛІКТІ ТОҚТАТУДЫҢ ӘР ТҮРЛІ ӘДІСТЕРІНІҢ ТИІМДІЛІГІ

Аннотация. Мақалада простагландиннің аналогы – қынаптық және ауыздық жолдардың мизопроустолы және мифепристон антипрогестагеннің простагландиннің басқа аналогы – мизопроустолмен комбинациясын дамымайтын жүктілікті жою үшін қолдану тиімділігінің салыстырмалы нәтижелері келтірілген. Мизопроустолды қынапты жолмен енгізу жанама әсерлері минималды ең тиімдірек әдіс болатындығы анықталған

Түйін сөздер: дамымайтын жүктілік, мизопроустол, мифепристон, жүктілікті тоқтату.