

Чёрная О.А.

## КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АКТОВЕГИНА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

**Аннотация.** Сравнительный анализ лечения 43 пациенток с ФПН актовегином и 43 пациенток плацебо показал отсутствие влияния плацебо на гормонопродуцирующую функцию плаценты и на сердечный ритм плода.

Отсутствие динамики нарастания прогестерона, патологический тип КТГ у женщин на фоне плацебо терапии свидетельствуют о прогрессирующей плацентарной недостаточности.

Положительная динамика показателей гормонопродуцирующей функции плаценты при коррекции ФПН IAB сопровождалось увеличением концентрации ПГ и Е<sub>3</sub> без значимых изменений уровня ПЛ, что свидетельствовало о возможности коррекции гормональной функции фетоплацентарного комплекса. У беременных женщин с ФПН тяжёлого течения (ФПН II) под влиянием актовегина возросло содержание ПЛ и Е<sub>3</sub> на 19% и 49,5% соответственно, уровень прогестерона оставался неизменным (показатели до лечения 322,95±29,8, 71,16±0,409 и 23,39±3,38 соответственно). Статистическая значимость различий этих показателей с контрольной группой свидетельствует о глубоких необратимых изменениях ФПС.

У женщин с ФПН медикаментозная терапия актовегином способствует формированию структуры сердечного ритма плодов, улучшает тем самым реактивность сердечно-сосудистой системы.

**Annotation:** Treatment comparative analysis of 43 patients with fetoplacental insufficiency (FPI) cured by Actovegin and 43 patients placebo shows absence of placebo effect on hormone producing function of placenta and insignificant effect of therapy by Actovegin.

Absence of accumulated dynamics of progesterone, pathological type of cardiotocography (CTG) women against the background of placebo therapy testifies the progressing placenta insufficiency.

Indices improvement of hormone producing function of placenta at correction of FPI IAB were accompanied by increase of progesterone (PG) and E<sub>3</sub> concentration without significant changes of PL level, that testifies the possibility to correct the hormone function of fetoplacental complex. The pregnant women with FPI of severe clinical course (FPI II) under effect of Actovegin the concentration of placental lactogene (PL) and E<sub>3</sub> increased, progesterone level was steady. Differences statistical significance of these indices in comparison with the control group testifies the deep irreversible changes of FPS and absence of stable therapeutical effect.

**Key words:** Fetoplacental insufficiency, estriol or theelol, progesterone, placental lactogene, Actovegin, placebo.

Фетоплацентарная недостаточность является довольно частым осложнением беременности (1,4,12,14). Иногда она впервые выявляется только при дополнительных методах

исследования, таких как кардиотокограмма, доплерометрия маточно-плодового кровотока, иногда жалобы женщины на «бурное» шевеление или «вялое» шевеление заставляют врача предпринимать более широкий спектр обследования для определения состояния внутриутробного плода (2,3,13,15,17). Хотя развитие медицинской науки так стремительно, ежедневно появляются сотни различных медикаментов и методов лечения, до сих пор не предложено ни одного эффективного метода лечения ФПН (13,14,15,16). Разработаны целые схемы медикаментозных и физических воздействий, но до сих пор не доказана их эффективность (5,6,7,8,9,10,11).

В наших исследованиях мы предприняли попытку изучить эффективность актовегина в оптимальных дозировках для лечения ФПН.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации цели исследования обследовано 164 женщины, в том числе 128 женщин с ФПН в сроках 32-38 недель беременности и 36 женщин с физиологическим течением беременности (контрольная группа без ФПН). Из исследования были исключены женщины с декомпенсированными формами ФПН (ФПН III), и с недостаточностью только в системе маточного кровотока ФПН IA. Поскольку первая категория исключения требовала ургентного родоразрешения, вторая – не требовала никаких медикаментозных вмешательств. Выбранная категория пациенток (ФПН I AB, II) является категорией, по отношению к которой осуществляются различные воздействия с целью коррекции ФПН. Возраст наблюдаемых колебался от 18 до 46 лет. В среднем 28,3±6,2 лет. Беременные в последующем были распределены методом случайных чисел на три клинические группы. Для оценки лечебного эффекта была использована в качестве группы сравнения группа женщин, получавших плацебо.

Первая группа женщин получала плацебо терапию ФПН в виде 200 мл физиологического раствора натрия хлорида ежедневно внутривенно капельно в течение пяти дней. Вторая группа пациенток в качестве терапии получала инфузию актовегина в дозе 240 мг ежедневно внутривенно капельно в течение 5 дней (курсовая доза 1200 мг). Третья группа пациенток получала инфузию актовегина в дозе 800 мг (курсовая доза 4000 мг) вместе с 200 мл физиологического раствора ежедневно внутривенно капельно в течение 5 дней.

Эффективность лечения оценивалась нами по результатам доплерометрии. Регистрацию гемодинамических показателей в системе мать-плацента-плод проводили до лечения и в процессе 3-ой, 5-ой инфузий. Ультразвуковая фетометрия и плацентография осуществлялись до начала лечения, после окончания и перед родоразрешением. Интервал между ультразвуковым исследованием составлял, в среднем 5-7 дней.

У всех беременных, которым проводилось лечение актовегином и плацебо, был нарушен кровоток в артерии пуповины, и имела место ассиметричная форма задержки развития плода. Кроме того, отмечалось нарушение кровотока в средней мозговой артерии по доплерометрии у 64 % женщин.

При ультразвуковом исследовании у 58% женщин определялась большая по площади плацента, переходящая с передней или задней стенки на дно, боковые стенки и в нижние отделы матки. У 3-х женщин были выявлены сосудистые опухоли: гемангиома плаценты, аневризма и гемангиома пуповины[4].

У женщин, получавших мини-дозы актовегина и плацебо терапию, изменения носили разнонаправленный характер, по сравнению с пациентками, получавшими мега-дозы актовегина, но были идентичными между собой.

В показателях маточно-плодовой гемодинамики в процессе 3-х дневного курса лечения: СДО и ИР маточных и пупочной артериях увеличивалось за счет диастолического компонента, приближая его к критическим показателям, что отразилось в показателях ранжированной оценки. Это является свидетельством прогрессирования ФПН. К концу 5 суток лечения положительной динамики не зафиксировано, наоборот, продолжался закономерный рост сосудистой резистентности в системе маточной гемодинамики.

Инфузии мега-доз актовегина вызывали достоверное улучшение плодового – плацентарного кровотока: после пятой инфузии С/Д (систола-диастолическое отношение) КСК в артерии пуповины снижалось на 9,8%, после завершения курса лечения – на 20%.

Средний диаметр живота (СДЖ) у плодов основной (получавших актовегин) и сравняемой групп (плацебо-терапия), был ниже нормальных значений: соответственно 7,6см, 7,7см и 7,7см. Проведенное лечение актовегином в курсовой дозе 4000 мг привело к достоверному увеличению СДЖ плодов. К моменту окончания курса лечения СДЖ составил 9,9см, что на 30% выше исходного показателя. Инфузии физиологического раствора и актовегина в курсовой дозе 1200 практически не оказывали влияния на СДЖ.

Беременные, получавшие лечение актовегином в мега-дозах, были родоразрешены, в среднем, через

2-3 дня после завершения курса терапии, и, тенденция к повышению СДЖ сохранялась вплоть до родов.

Все женщины как основной, так и сравняемой групп были родоразрешены. Роды естественным путем завершались у 88% женщин, получивших инфузии актовегина. Быстрый темп родов отмечен у 18% женщин, средняя продолжительность родов у них составила 4,8 часов. Масса новорожденных составила в среднем  $3050 \pm 296$ г. Было 2 случая перинатальной асфиксии среди новорожденных, матери которых получали мега-дозы актовегина, тогда как в группе женщин получавших, актовегин в дозе 240 мг и плацебо терапию было, тоже по 2 случая перинатальной асфиксии. Масса новорожденных составила  $2954 \pm 190$  г.

Таким образом, доказано кратковременное положительное влияние актовегина в дозе 800 мг в/в для лечения ФПН I АВ степени проявляющееся в достоверном снижении сосудистой резистентности в маточных артериях и артериях пуповины. Доказано отсутствие влияния актовегина в дозе 240 мг и плацебо терапии на показатели маточно-плодовой гемодинамики. Важно отметить, что инфузии актовегина в любых дозовых режимах не влияют на перинатальные исходы.

#### Резюме.

Применение мини-доз актовегина и плацебо терапии не оказывает положительного влияния на маточно-плацентарно-плодовый кровоток.

Мега-дозы актовегина могут быть использованы не как метод лечения ФПН, а как метод для подготовки к родоразрешению в течение 3-х дней, поскольку инфузии мега-доз актовегина вызывают кратковременный эффект снижения сосудистой резистентности в системе мать-плацента-плод.

Это своеобразная реакция повышения адаптации с последующим истощением метаболического резерва. Дальнейшее пролонгирование беременности с использованием различных лечебных воздействий является необоснованным, поскольку начинается стремительное прогрессирование маточно-плацентарной недостаточности на фоне срыва метаболической адаптации.

#### Список литературы:

1. Айламазян Э.К. Антиоксиданты в комплексной терапии позднего токсикоза и связанной с ним хронической гипоксии плода // Акушерство и гинекология // .1991, №3, С.30-34.
2. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии // . 2004, Т. 3, №2, С. 7-13.

3. Аржанова О. Н., Кошелева Н. Г., Ковалева Т. Г. и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение.— СПб, 2002.
4. Баскаков П. Н., Регушевский С. Е. Профилактика перинатальной патологии у женщин с патологическим прелиминарным периодом на фоне фетоплацентарной недостаточности. // Репродуктивное здоровье женщины.— 2003.— № 4.— С. 17–18.
5. Баскаков П. Н., Шлапак И. М. Коррекция фетоплацентарной недостаточности при высоком риске внутриутробного инфицирования // Репродуктивное здоровье женщины.— 2003.— № 4.— С. 23–24.
6. Грищенко О. В., Лахно И. В., Зеленин Ю. В. Проблемы современной фармакотерапии фетоплацентарной недостаточности // Провизор.— 2001.— № 16.— С. 34–35.
7. Дашкевич В. С., Янюта С. М., Коломійченко Т. В., Дзуліт М. П. Плацентарна недостатність: сучасні аспекти патогенезу, діагностики, профілактики та лікування // Мистецтво лікування.— 2004.— № 4.— С. 22–25.
8. Деримедведь Л. В., Перцев И. М., Шуванова Е. В. и др. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии.— Харьков: Мегаполис, 2002.
9. Лубяная С. С., Чибисова И. В. Фетоплацентарная недостаточность.— Луганск, 2001.
10. Майоров М. В. Беременность и лактация: проблемы и особенности фармакотерапии // Провизор— 2001.— № 11.— С. 19–22.
11. Павлова Н. Г., Кривцова Е. И., Константинова Н. Н. Применение препарата милдронат в акушерстве // Журнал акушерства и женских болезней.— 2001.— Вып. 4, том L.— С. 29–32.
12. Степанковская Г. К., Венцовский Б. М. (ред.) Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии. — Киев, 2000.
13. Тютюнник В. Л., Зайдиева З. С., Бубнова Н. И. Роль генитальной герпетической инфекции в развитии плацентарной недостаточности // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України.— 2003.— № 1.— С. 34–38.
14. Черненко Т. С., Скрипченко Н. Я., Лиса-кова И. В., Жайворонок С. О. Фетоплацентарная недостаточность у беременных с лейомиомой и ее коррекция с применением Хофитола // Репродуктивное здоровье женщины.— 2003.— № 3.— с. 19–22.
15. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very low birth weight infants with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2000; 182:198.
16. Clarke M Oxman AD, editors. Cochrane Reviewers' Handbook 4.1 [updated June 2000]. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1 Oxford, England: The Cochrane Collaboration, 2000. .
17. Lin C, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: Part1. Causes, classification, and path physiology. Obstetrics and Gynecology 1998; 92(6):1044-55.
18. Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstetrics and Gynecology 2002; 99(3):490-6.
19. Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ. Hormones for suspected impaired fetal growth (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, 2, 2002. Oxford: Update Software. CD000109.