

Применение Ритмокор[®] в комплексной терапии угрозы преждевременных родов у беременных с экстрагенитальной патологией

М.В. Макаренко, В.Б. Панаитиди, Е.Ю. Крушинская, И.В. Яровая

Родильный дом № 5 г. Киева

В статье представлены результаты клинического исследования препарата Ритмокор[®] (раствор для инъекций 10% по 5 мл) в ампулах производства АОЗТ Фармацевтическая фирма «ФарКоС» (Украина), проведенного на базе отделения экстрагенитальной патологии родильного дома № 5 г. Киева. В исследовании принимали участие 125 пациенток: 60 пациенток – контрольная группа и 65 пациенток, получавших Ритмокор.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности и переносимости препарата Ритмокор[®]. Проведенное клиническое исследование свидетельствует о хорошей клинической эффективности препарата, отсутствии побочных реакций, хорошей переносимости, что дает возможность рекомендовать его клиническое применение в качестве профилактики и лечения угрозы преждевременных родов, особенно у беременных с экстрагенитальной патологией.

Ключевые слова: Ритмокор[®], угроза преждевременных родов, экстрагенитальная патология, рекомендации.

В структуре акушерской патологии одно из важнейших мест занимает проблема невынашивания беременности. По данным разных авторов, выкидышем или преждевременными родами заканчиваются от 15 до 20% всех беременностей [1, 2]. Особую сложность представляет эта проблема для беременных имеющих экстрагенитальную патологию. В настоящий момент для лечения угрозы преждевременных родов используют препараты различных медикаментозных групп и каждая из них имеет свою точку приложения. Однако у беременных с экстрагенитальной патологией, а именно: различные виды нейроциркуляторных вегетативных нарушений, сахарный диабет, заболевания желудочно-кишечного тракта, в частности, гастродуодениты и язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит, а также врожденные и приобретенные пороки сердца, нарушения сердечного ритма, системные заболевания и многие другие использование отдельных препаратов и даже групп препаратов может привести к ухудшению состояния и различным осложнениям материнского здоровья [3, 4].

Основные принципы лечения угрозы прерывания беременности включают назначение гормонов прогестеронового ряда, препаратов магния, β-адреномиметиков. Целесообразность назначения магния обусловлена его физиологической ролью в организме.

Относительный дефицит ионов Mg^{2+} приводит к угрозе прерывания беременности, ведет к развитию патологического прелиминарного периода, дискоординированной родовой деятельности, фетоплацентарной недостаточности. Известно, что трофобласт участвует в активном транспорте ионов магния, что ведет к повышенному содержанию Mg^{2+} в крови плода по сравнению с кровью матери. Указанный механизм дает возможность к патогенетически обоснованному подбору терапии при невынашивании беременности и лечению фетоплацентарной недостаточности.

Из вновь созданных в последние годы магнийсодержащих препаратов наше внимание привлек отечественный препарат Ритмокор[®] производства фармацевтической фирмы «ФарКос». Обусловлено это прежде всего его составом, который не может вызвать у беременных и плода каких-либо побочных осложнений, кроме разве что, индивидуальной непереносимости.

Помимо магния и калия, препарат содержит 2,3,4,5,6-пентагидроксикапроновую (глюконовую) кислоту, которая, во-первых, обеспечивает самую высокую биодоступность магния (что подтверждается исследованиями по биодоступности с использованием меченых изотопов), и, во-вторых, пентагидроксикапроновая кислота, сама по себе, обладает выраженным метаболическим действием, отличающимся от ранее известных метаболических агентов.

Изначально препарат был задуман как средство для лечения ишемических состояний, особенно миокарда так как обладает механизмом цитопротекции. Термин «цитопротекция» рассматривается как оптимизация метаболизма клеток в условиях патологического процесса. Традиционно нарушение энергообразования в клетках ассоциируется с ишемическим состоянием. Однако, ишемия это только предпосылка развития основного патологического процесса, который обуславливает дисфункцию органа – гипоксию. То есть в значительной мере именно гипоксия служит главной причиной нарушения процессов образования энергии. Нарушение механизма энергопродукции обусловлено в значительной мере, торможением аэробных процессов и, соответственно, активацией анаэробного гликолиза, сопровождающееся выраженным накоплением недоокисленных продуктов. По мере увеличения длительности патологического процесса происходит постепенное истощение запасов гликогена при одновременном закономерном возрастании роли бета-окисления жирных кислот.

По данным многочисленных исследований, резкий дисбаланс между окислением глюкозы и неутралированными свободными жирными кислотами, которые выступают источниками свободных радикалов в ишемизированной зоне, является основным фактором ишемического повреждения миоцитов [6]. Свободные радикалы вызывают перекисидацию клеточных мембран и последующую гибель клеток.

Ритмокор[®] является регулятором пентозофосфатного пути окисления глюкозы. Пентозофосфатный (фосфоглюконатный) путь окисления глюкозы является важным «переключателем» метаболических путей организма. В ходе реакций пентозного пути происходит образование метаболитов для восстановительных синтезов, пластических процессов и энергетического обмена. При этом происходит образование пентоз, промежуточных продуктов гликолиза, накопление восстановленных фосфорилированных пиримидиновых нуклеотидов (НАДФ-Н₂). Особенность реакций пентозофосфатного (фосфоглюконатного) шунта в том, что они протекают, не лимитируясь наличием кислорода. «Запасание» энергии происходит не только в виде АТФ, но и в виде НАДФ-Н. В энергетическом смысле 1 мо-

лекула НАДФ-Н равнозначна 3 молекулам АТФ. Пентозный шунт функционирует как регулятор метаболической активности клеток. Активность пентозофосфатного пути окисления глюкозы особенно велика в проводящей системе сердца, ибо энергия, образующаяся при работе пентозофосфатного шунта, обеспечивает функционирование ионных насосов и поддержание ионного гомеостаза клеток, что особенно важно в условиях гипоксии, причем, как матери, так и плода, у которого активность пентозного шунта является очень высокой.

В эксперименте отмечено коронаролитическое действие Ритмокор® за счет увеличения объемной скорости коронарного кровотока, снижение потребности сердца в кислороде, увеличение в ишемической зоне уровня АТФ, креатинфосфата, уменьшение содержания кальция и натрия, нарастание уровня калия, уменьшение клеточного ацидоза, активацию ферментов антиоксидантной защиты организма.

Экспериментальные и клинические исследования установили антигипоксические и антиоксидантные свойства Ритмокор®.

Ионы магния, являясь естественными антагонистами ионов кальция, защищают клетки от их избыточного поступления, наблюдающегося при любом патологическом процессе в целом. Ионы магния модулируют работу многих рецепторов, в качестве ко-фактора принимают участие более чем в 300 различных биохимических реакциях. Особенно чувствителен к содержанию ионов магния натрий-калиевый насос. Ионы калия необходимы для нормального функционирования калий-натриевого насоса, стимулируют нервную мышечную передачу за счет усиления синтеза ацетилхолина, оказывают стимулирующее действие на надпочечники, усиливают диурез.

Ритмокор® обладает широким спектром антиаритмической активности в т.ч. снижает риск развития желудочковой тахикардии и экстрасистолы высоких градаций. Учитывая, что у беременных нарушения ритма сердца встречаются в 10%, в том числе, во время гипертонического криза, достигая 70%, существует необходимость применения безопасных антиаритмических средств. По данным исследования «АНГЕЛ», (2004) установлено, что у 32% женщин, применяющих различные препараты для лечения экстрагенитальной патологии, именно лекарственные препараты являются причиной дальнейших осложнений беременности.

В обзоре Е.С. Гап с соавт. (2006) дана клиническая оценка следующим токолитикам, применяемым при преждевременных схватках: β-блокаторы, ингибиторы простагландин синтаза, метиндол, блокаторы каналов кальция, нифедипин, блокаторы рецепторов окситоцина и сульфат магния [7]. Побочные эффекты у матерей в виде отека легких, аритмии, гипокалиемии были обусловлены, скорее всего, β-блокаторами; результаты применения антагонистов кальция свидетельствуют об их преимуществе перед β-блокаторами. Результаты применения сульфата магния, индометацина и др. препаратов крайне неоднозначны [8].

Исходя из этого, принципы экспертов ВОЗ по ведению беременных с экстрагенитальной патологией сформулированы следующим образом:

- применение лекарства возможно только в случае, если польза от лекарства для матери выше риска вреда для плода;
- применения любых лекарств следует избегать в первом триместре беременности;
- лекарства, доказано безопасные при беременности, должны предпочитаться новым и неисследованным препаратам;

- любой препарат следует назначать в минимальной терапевтической дозе.

Поэтому, так широко назначаются традиционно безопасные средства. Согласно данным того же исследования АНГЕЛ, группы лекарственных препаратов, постоянно или периодически, назначаемые беременным для лечения экстрагенитальной патологии выглядели так: в 22% случаев применяли но-шпу, трентал – в 15%, аспирин – в 9,6%, курантил – 7,1%, мочегонный сбор – в 6%, анаприлин – в 3,1%, глицин – в 2,3%, сульфат магния – в 2,1%, фуросемид – в 1,3%.

В обзоре J.M. Bourge (2006) анализируется роль Mg в числе элементов (Li, Zn, Cu, I, Mn), наиболее значимых для развития мозга; простой пищевой дефицит магния во время беременности в последствии может приводить к отставанию в физическом и психическом развитии, учебе и сложностях поведения у ребенка [5].

Все вышесказанное заставило нас обратиться к Ритмокору, поскольку глюконат магния, входящий в состав препарата, согласно исследованиям Martin с соавт. (1987), при назначении в дозе 1 г внутрь каждые 2–4 ч по эффективности не уступает ритодрину и редко вызывает побочные эффекты.

Содержание ионов магния в препарате составляет 75% или 33 мэкв/моль, а ионов калия остальные 25% или 11 мэкв/ моль. Данный комплекс отличается чрезвычайно высокой биологической активностью и биодоступностью как при пероральном приеме, так и при парентеральном введении, составляющей 80100%.

Кроме того, Ритмокор® ограничивает процессы свободнорадикального повреждения мембран; обладая антиоксидантной и мембранопротекторной активностью, уменьшает выраженность перекисного и кислотного гемолиза эритроцитов на 28% и 22%, что особенно ценно в условиях терапии железодефицитных анемий беременных железосодержащими препаратами, которые могут провоцировать гемолиз эритроцитов.

Ритмокор® не оказывает значимого влияния на показатели центральной гемодинамики, но проявляет положительный инотропный эффект.

Целью данного исследования является оценка эффективности, переносимости и безопасности препарата Ритмокор® для профилактики и терапии угрозы преждевременных родов у беременных с экстрагенитальной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились в отделении экстрагенитальной патологии беременных родильного дома № 5 г. Киева у 125 женщин, страдающих различными заболеваниями, беременность которых осложнилась угрозой прерывания. Первую группу (60 пациенток) составили беременные, которым проводилась традиционная терапия с применением сернокислой магнезии, β-адреномиметиков, антагонистов ионов кальция, гестагенов, ингибиторов выработки простагландинов, спазмолитиков. Во вторую группу вошли 65 беременных, у которых в качестве токолитического средства применялся Ритмокор®, а другие медикаментозные группы практически не использовались.

Исследования проведены в сроки от 22 до 37 нед беременности. Все беременные находились на охранительном режиме. Ритмокор® назначался путем внутривенной инфузии 5 мл 10% раствора в 200 или 400 мл изотонического раствора натрия.

Эффективность токолитического эффекта в обеих группах оценивалась по следующим критериям: отсутствие либо наличие различных жалоб беременных, наличие локального тонуса миометрия по данным ультразвукового ис-

Частота побочных эффектов при проведении сохраняющей терапии

Жалобы	Комплексная терапия без использования Ритмокор® (n=60)	%	Комплексная терапия с использованием Ритмокор® (n=65)	%
Угроза преждевременных родов (отсутствие эффекта)	1	1,66	1	1,53
Гипотензия, головокружение	7	11,6	-	-
Тахикардия	6	10	-	-
Тремор конечностей	4	6,66	-	-
Чувство жара	6	10	-	-
Тошнота и рвота	2	3,33	1	1,53 -
Индивидуальная непереносимость	1	1,66	-	-

следования, уровень тонуса миометрия по данным кардиограммы, а также по доношиванию беременности до физиологического срока.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке клинической эффективности лечения констатируется отсутствие случаев аллергических реакций и индивидуальной непереносимости препарата Ритмокор®. Как уже отмечалось, и традиционная токолитическая терапия, и Ритмокор® были использованы у беременных с различной экстрагенитальной патологией. Среди заболеваний преобладала сердечно-сосудистая патология – в 25 (41,6%) наблюдениях в I группе и в 26 (40%) – во II. Большой процент составили пациентки с различными нейроциркуляторными вегетативными нарушениями – 20 (33,3%) и 23 (35,4%) случаев соответственно. Заболевания органов пищеварительного тракта в I группе были у 8 (13,3%) женщин, во II – у 11 (16,9%); системные заболевания соединительной ткани – у 2 (3,3%) и у 1 (1,5%) соответственно. Сахарный диабет бы у 5 (8,3%) беременных из I группы и у 4 (6,2%) – из II.

Возраст женщин в обеих группах был в пределах от 17 до 40 лет и составил в среднем 28,5 года. По паритету беременности и родов обе группы были сопоставимы.

Большинство обследуемых пациенток находились в стационаре с явлениями угрозы преждевременных родов не первый раз и жаловались на плохую переносимость внутривенных инфузий сернокислой магнезии в связи со снижением артериального давления, чувство жара, головокружения и т.п. Часть пациенток с кардиальной патологией плохо переносили прием или инфузии β-адреномиметиков, даже под прикрытием препаратов, регулирующих частоту сердечных сокращений (верапамил и т.п.). Женщинам с заболеваниями пищеварительного тракта (эрозивный гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит и т.п.) нежелательно назначение нестероидных противовоспалительных препаратов с целью ингибирования выработки простагландинов как одной из причин угрозы преждевременных родов в силу возможности обострения соматического заболевания.

При использовании Ритмокор® мы исходили из того, что наличие в его составе ионов магния будет способствовать релаксации мышц, в том числе и миометрия, легкому гипотензивному, мочегонному, противоотечному, седативному эффекту. А наличие ионов калия будет способствовать регуляции числа сердечных сокращений, снижению тахикардии. Частота различных побочных эффектов при про-

ведении терапии, направленной на пролонгирование беременности, приведена в таблице.

Не удалось сохранить беременность в I и II группах у одной из беременных. Но если в I группе у 7 беременных были жалобы на головокружение и слабость, сопровождающиеся гипотензией, у 6 – на учащение сердечных сокращений, у 4 – на тремор конечностей, у 2 – на тошноту и рвоту, а у 1 пациентки возникла индивидуальная непереносимость в виде зуда и аллергической сыпи, то во II группе лишь 1 пациентка пожаловалась на тошноту при внутривенном введении раствора Ритмокор® в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида. Другие побочные действия отсутствовали. Значительная часть беременных II группы отмечали значительное улучшение общего состояния, нормализацию сна, что мы связываем с положительным метаболическим действием Ритмокор®.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное клиническое исследование препарата Ритмокор® (раствор для инъекций по 5 мл 10% раствора производства фармацевтической фирмы «ФарКос», Украина) по сравнению с контрольной группой свидетельствует о хорошей клинической токолитической эффективности данного препарата, отсутствии побочных реакций, хорошей его переносимости, что позволяет рекомендовать его клиническое применение в составе комплексной терапии по сохранению беременности.

Ритмокор® – не панацея, но свою нишу в лечении он может занять достойно.

Застосування Ритмокору® в комплексній терапії загрози передчасних пологів у вагітних з екстрагенітальною патологією
М.В. Макаренко, В.Б. Панаїтіді,
Е.Ю. Крушинська, І.В. Ярова

У статті наведені результати клінічного дослідження препарату Ритмокор® (розчин для ін'єкцій 10% по 5 мл) в ампулах виробництва АОЗТ Фармацевтична фірма «ФарКоС» (Україна), проведеного на базі відділення екстрагенітальної патології пологового будинку № 5 м.Києва. В дослідженні приймали участь 125 пацієнток: 60 – контрольна група і 65 жінок, яким вводили Ритмокор®.

Метою нашого дослідження була оцінка ефективності та переносності препарату Ритмокор®. Проведене клінічне дослідження свідчить про добру клінічну ефективність препарату, відсутність побічних реакцій, добру переносимість, що дає можливість рекомендувати його клінічне застосування для профілактики та лікування загрози передчасних пологів, особливо у вагітних з екстрагенітальною патологією.

Ключові слова: Ритмокор®, загроза передчасних пологів, екстрагенітальна патологія.

Rhythmocor® Application in complex therapy of the threat of premature birth for pregnant women with extragenital pathology

M.V. Makarenko, V.B. Panaitidy, E.J. Krushinskaya, I.V. Yarovaya

The article presents outcomes of the clinical tests of Rhythmocor®, Infusion Solution, 10%(5 ml) in Ampoules, by Pharmaseutical company "FarKoS" (Ukraine); the tests were carried in the Extragenital Pathology Department of the maternity hospital №5 (Kyiv) . The tests were held with participation of 125 patients : 60 from control group and 65 patients, who were given Rhythmocor . The main target was to evaluate efficiency of and tolerance to Rhythmocor. Good clinical efficiency of, and tolerance to, medication in absence of side effects shown during the clinical tests make it possible to recommend it for clinical use as prevention and treatment of the threat of premature birth, especially for pregnant women with extragenital pathology.

Key words: *Rhythmocor®, threat of premature birth, extragenital pathology, recommendations.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Кошелева Н.Г., Плужникова Т.А. Невынашивание беременности // Мир медицины. –1998. – № 11–12. – С. 43–46.
2. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности: Цикл клинических лекций. – М.: Мед. книга, 2000. – С. 11–23.
3. Дуда И.В., Дуда В.И. Клиническое акушерство. – Минск: Высшая школа. – 1997. – С. 107 –141.
4. Основы репродуктивной медицины: Практическое руководство / Под ред. В.К. Чайки. – Донецк: ООО «Альматео», 2001. – 608 с.
5. Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients. J Nutr Health Aging. 2006 Sep-Oct; 10 (5): 377–85
6. Spontaneous recurrent abortion: causes, diagnosis and treatment / Bick R.I., Madden J., Heller K.B., Toofanian A.// Medscape Women's Health. – 1998. – № 3 (3). – P. 94 –105
7. Tan TC, Devendra K, Tan LK, Tan HK. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. Singapore Med J. 2006 May; 47(5): 361–6.