

## TOCOLYSIS WITH ALLERACT: APPLICATION IN MODERN OBSTETRIC PRACTICE

**Nikolay Kolev**

Medical university - Varna, Bulgaria, [domkolevi@abv.bg](mailto:domkolevi@abv.bg)

**Tatyana Atanasova**

Angel Kanchev University of Ruse, [nursing\\_russe@abv.bg](mailto:nursing_russe@abv.bg)

**Abstract:** The aim of the study was to show the safety and efficacy of ALLERACT as a tocolytic agent. A wide range of tocolytics are used in obstetric practice. Magnesia is gaining popularity due to its oral use, the presence of a rapid and long-lasting effect, few maternal side effects and low cost. Material and methods: The study included 80 pregnant patients diagnosed with preterm birth. The inclusion criteria are: gestational age 24-34 years, uterine contractions every 10-15 minutes, singleton pregnancy, no contraindications for tocolysis. Alerract 500mg was administered to all patients on a schedule. The clinical response, gestational age and side effects were studied and analyzed. Results: The study included 80 pregnant patients. Three of them were excluded due to the patients' refusal to take the drug. Of the remaining 77 pregnant women, nine had uterine contractions continued regardless of treatment. In the remaining 67 births are brought to 7 days in 60 of them. The most common side effects were hypotension, headache, dizziness, which disappeared soon after the initial dose. Conclusion: Alerract is an effective tocolytic with few maternal side effects.

**Keywords:** preterm birth, tocolysis, ALLERACT, efficacy

## ТОКОЛИЗА С ALERRACT: ПРИЛОЖЕНИЕ В СЪВРЕМЕННАТА АКУШЕРСКА ПРАКТИКА

**Николай Колев**

Медицински университет – Варна, България, [domkolevi@abv.bg](mailto:domkolevi@abv.bg)

**Татяна Атанасова**

Русенски университет „Ангел Кънчев“, България, [nursing\\_russe@abv.bg](mailto:nursing_russe@abv.bg)

**Резюме:** Целта на проучването е да се покаже безопасността и ефикасността на Alerract като токолитичен препарат. В акушерската практика се използват голяма гама токолитици. Магнезия получава популярност поради пероралната му употреба, наличие на бърз и продължителен ефект, малко майчини странични ефекти и ниска цена. Материал и методи: в проучването бяха включени 80 бременни пациентки с диагноза предтерминно раждане. Критериите за включване са: гестационна възраст 24-34г.с, маточни контракции на 10-15 мин, едноплодна бременност, липса на противопоказания за токолиза. При всички пациентки беше прилаган Alerract 500mg по схема. Изследвани и анализирани бяха клиничния отговор, гестационната възраст на раждане и страничните ефекти. Резултати: В проучването бяха включени 80 бременни пациентки. Три от тях бяха изключени поради отказа на пациентките на прием на медикамента. От останалите 77 броя бременни при девет от тях маточните контракции продължиха, независимо от лечението. При останалите 67 раждането се доноси до 7 дни при 60 от тях. Най-честите странични ефекти бяха хипотония, главоболие, замаяване, които изчезват скоро след приложение на началната доза. Заключение: Alerract е ефективен токолитик с малко майчини странични ефекти.

**Ключови думи:** предтерминно раждане, токолиза, Alerract, ефикасност

### 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Предтерминното раждане е причина за 70% от неонаталната смъртност и за 50% от дългосрочните неврологични усложнения при новородените, голяма част от които инвалидизиращи, като умствено изоставане, церебрална парализа, централна слепота, затруднение в процесите на запаметяване. При недоносените деца съществува по-висока смъртност, както и част от недоносените деца, поради незрялост на техния организъм, се приспособяват по-трудно към извънматричния живот, изискват специални грижи при отглеждането и могат да имат трайни увреждания.

$\alpha$ -липоевата киселина (ALA) е безопасна естествена молекула, участваща в имуномодулацията на много физиологични процеси. Съобщава се, че перорално приложената ALA лекува няколко възпалителни патологии и поддържа бременността (Micili SC, Goker A, Kuscu K, Ergur BU, Fuso A. (2019)).

Проведено е двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване сред бременни жени на 14 до 34 гестационна седмица, които са приемали ALA или плацебо до раждането (Parente E, Colannino G, Ferrara P. (2014)). В сравнение с плацебото, лечението с ALA е ефективно за намаляване значително честотата на преждевременните маточни контракции и свързаните с тях хоспитализации. В рандомизирано контролирано проучване сред бременни жени през първия триместър на бременността, с риск от спонтанен аборт и ултразвукови данни за субхорионен хематом, е проведено лечение с прогестерон под формата на вагинални супозитории, или с прогестерон плюс орален ALA, до пълно разрешаване на клиничната картина (Pocca G, Brillo E, Giardina I, Di Iorio R. (2015)). Установено е, че добавката на ALA, в допълнение към прогестерона, допринася значително за ускоряване на процеса на възстановяване на физиологичните състояния в групата на бременните с риск от спонтанен аборт и подобрява медицинските състояния както на майките, така и на плода.

Рандомизирано контролирано клинично изпитване на Costantino et al. (Costantino M, Guaraldi C, Costantino D. (2016);20(8):1656-1663) оценява ефектите на ALA при жени с повишен риск от аборт и доказателства за субхориален хематом. Приложението на ALA позволява по-бързо лечение на субхорионния хематом в сравнение с прогресията, наблюдавана в групата, лекувана с вагинален прогестерон или в нелекуваната група.

Впоследствие рандомизирано, плацебо-контролирано проучване изследва ефектите на вагиналното приложение на ALA след първична токолиза при жени с риск от преждевременно раждане (Grandi G, Pignatti L, Ferrari F, Dante G, Neri I, Facchinetti F. (2016)). Лечението стимулира значително увеличаване на противовъзпалителните цитокини в цервикалните течности в сравнение с плацебо групата и предотвратява скъсяването на шийката на матката.

Ретроспективно проучване, проведено върху 610 бременни жени, потвърждава че ALA, приемана перорално в доза от 600 mg/дневно в продължение на 7 седмици или повече, е напълно безопасна при бременност, където не са открити неблагоприятни ефекти върху майката или новороденото. (Parente E, Colannino G, Picconi O, Monastra G. (2017))

Въпреки, че са намерени доказателства за ефикасността на приложението на ALA за подпомагане на физиологичната бременност все още липсват достатъчно данни за потенциалното ѝ приложение за предотвратяване на спонтанен аборт или предтерминно раждане.

**Целта** на проучването е да се покаже безопасността и ефикасността на ALLERACT като токолитичен препарат. В Акушерската практика се използват голяма гама токолитици. Магнезия получава популярност поради пероралната му употреба, наличие на бърз и продължителен ефект, малко майчини странични ефекти и ниска цена.

## 2. МЕТОДИ

В Родилно отделение на МБАЛ „СВ. АННА” АД гр. Варна за периода януари 2020 – ноември 2020 е проведено проучване сред 80 пациентки. В процеса на изследване са отпаднали 3 пациентки поради включване на друг токолитик от лекуващите лекари. Пациентките са разделени в две групи – първа група: без предхождаща токолитична терапия и втора група: след неуспешна токолиза с Cor, magnezin 2 ампули по 400 mg/0.9 % NaCl: 500 ml или Gynipral 1 ампула/NaCl 500 ml I.V

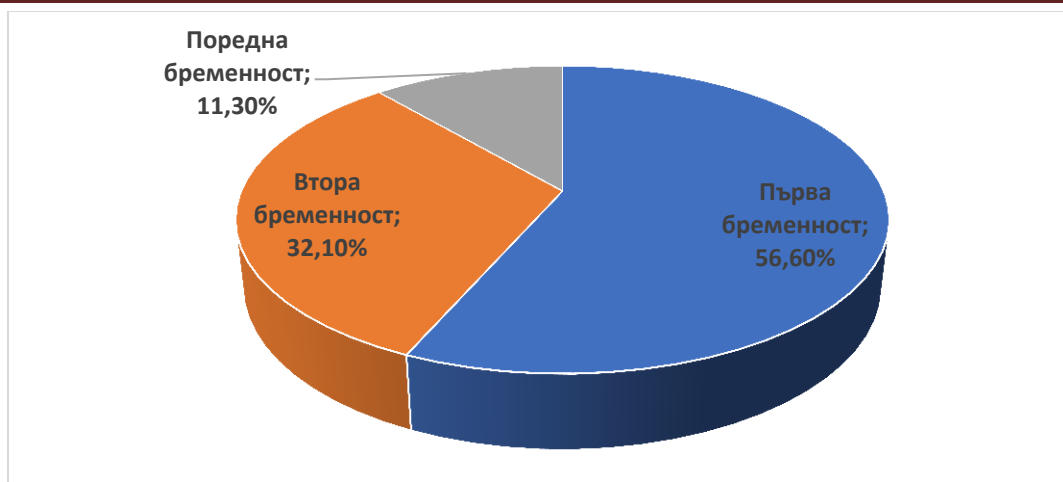
Критериите за включване в проучването са:

- Гестационна възраст 22 г.с – 34г.с;
- Едноплодна бременност;
- Наличие на маточни контракции през 10-15 мин;
- Промени в цервикалният статус-скъсяване или разширение на маточната шийка;
- Липса на противопоказания за токолиза;
- Липса на сериозни придружаващи заболявания

Резултатите са обработени статистически с SPSS v. 20.0, като са използвани вариационен, дисперсионен сравнителен и корелационен анализ. За ниво на значимост приемаме  $p < 0.05$ .

## 3. РЕЗУЛТАТИ

Средната възраст на бременните жени е 28.5 г.  $\pm$  4.6 г., като при 56.6 % бременността е първа (фиг. 1).



**Фиг. 1. Разпределение според поредността на бременностите**

Обезпокоителен е факта, че 15.80 % от жените имат направени аборти, като 13.30 % от жените са правили един аборт, а 2.50 % имат направени два аборта преди да родят първото си дете. Резултатите от анализа на поредността на бременностите и ражданията, показват, че значителна част от жените са правили аборт преди да родят първото или второто си дете, като това най – често се среща при трета поредна бременност. Абортът е един от рисковите фактори за преждевременно раждане при поредна бременност.

Средната гестационна възраст на новороденото в общата група е 31.7 г.с.  $\pm$  2.3 г.с., като долната граница е 22 г.с, а горната е 34 г.с.

При всички 77 бременни след приложена токолиза с ALLERACT се наблюдава запазване на бременността до 48 час от запозване на лечението. При 69 (89.6 %) бременността е запазена до 7 дни.

Чрез корелационен анализ доказахме, че съществува правопрпорционална изключително силна зависимост ( $r = 0,97$ ;  $p < 0,001$ ) между гестационната възраст на плода и неговото тегло при жените дали положителен резултат от терапията с ALLERACT.

При биометрията на маточната шийка също се доказва съществена разлика при преждевременно родилите и родилите на термина жени ( $p < 0,001$ ), като в случая разликата е от 5 мм, като средната дължина на шийката при преждевременно родилите е 25 мм, а при родилите на термина жени е 30.2 мм.

#### **Примери от практиката**

**Първи случай:** К.М.Ч, 27 г.; ПРМ: 25.04.2020 г. Мултипара. Едно раждане 2009 г. в Холандия, плод с тегло 800 гр., 26 г.с. чрез цезарово сечение по спешност, поради спонтанно изтекли околоплодни води и родова дейност.

Пациентката е приета в Отделението с болки и маточни контракции на 10 мин., запазен околоплоден мехур и седалищно предлежание на плода. Измерена е цервикална дължина – 22 мм. Включена задържаща терапия с ALLERACT и проведена дексаметазонова профилактика за белодробна зрялост на плода.

Въпреки проведеното лечение при пациентката спонтанно изтекоха околоплодните води и започна родов процес 38 часа след началото на терапията. Поради, което се премина към цезарово сечение по спешност. Екстрахира се жив недоносен мъжки плод в седалищно предлежание и екстремно ниско тегло 700 гр.

**Втори случай:** Д.К.М., 32 г.; Вероятен термин 30.12.2020 г. Първа по ред бременност и първо раждане, в 30 г.с. напречно предлежание на плода. Околоплоден мехур запазен. Дължина на маточната шийка 25 мм.

Приета в отделението с клинична симптоматика на предтерминно раждане. Измерена дължина на маточната шийка 25 мм. Проведена задържаща терапия с ALLERACT и дексаметазонова профилактика за белодробна зрялост на плода.

На 48-я час от провеждането на тестовите след спонтанно изтекли околоплодни води и декларирана родова дейност се премина към оперативно раждане чрез цезарово сечение по спешност.

Екстрахира се жив мъжки недоносен плод, напречно предлежание с тегло 1450 гр. и ръст 38 см. АПГАР на 1 мин. 3-5 т.

Най-голям брой пациентки с неуспешна токолиза бяха в по-ранните гестационни седмици -24 г.с. – 26 г.с. По отношение на страничните ефекти, най-честите са хипотония, виене на свят, главоболие и др., които отшумяват постепенно и изчезват след 7-я ден.

#### 4. ДИСКУСИЯ

Честотата на предтерминното раждане непрекъснато се увеличава в развития свят (Grandi G, Pignatti L, Ferrari F, Dante G, Neri I, Facchinetti F. (2017); World Health Organization (WHO) (2015); March of Dimes (2015)). По тази причина са необходими нови подходи за превенция на предтерминното раждане, а именно в областта на така наречената „вторична или поддържаща токолиза“ (Kurjak A. 2010).

Етиологията на предтерминното раждане е сложна и за съжаление все още не е разбрана. След епизод на риск от предтерминно раждане с непокътнати мембрани, който първоначално се лекува с токолиза и кортикостероиди в продължение на 48 часа, жените остават изложени на този риск, тъй като раждат преди 37 г.с., като честотата е между 38-75% (Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, et al. (2007); Lyell DJ, Pullen KM, Mannan J, et al. (2008))

В съвременната акушерска практика най-голямо внимание в лечението на предтерминното раждане се отделя на средствата за намаляване на маточната активност-токолитици. „Идеалният токолитик“ бързо и трайно прекратява маточните контракции без да предизвиква нежелани странични ефекти у майката и плода (Petca, A., Bot, M., Maru, N., Calo, I.G., Borisavski, A., Dumitrascu, M.C. ... Zvanca, M.E. (2021)).

Токолотичните препарати се различават по цена, ефективност, безопасност, специфичност и лиценз за употреба. В зависимост от механизма на действие се различават няколко групи фармакологични средства за токолиза-бета 2 миметици, магнезиеви препарати, калциеви антагонисти, НСПВ и антагонистите на окситоциновите рецептори.

Пероралните таблетки на основата на алфа-липоева киселина, магнезий и витамин В6 (ALLERACT) се препоръчват при риск от спонтанен аборт и преждевременно раждане, хиперконтрактилност, скъсена шийка, коремна болка, инвазивни процедури за пренатална диагностика, поддържане на токолиза.

Приема от две таблетки на ден до 37 г.с. подтиска миометралните контракции и забавя узряването на маточната шийка.

Най-честите странични ефекти са майчина хипотония, зачервяване, главоболие, замаяване, гадене, повръщане. Необходимо е стриктно следене на пулс и кръвно налягане.

#### 5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Alleract е ефективен токолитик с малко майчини странични ефекти с бърз начален ефект. Токолизата с Alleract е неинвазивен метод на лечение с ниска цена, който се понася добре от пациентите.

#### БИБЛИОГРАФИЯ

- Costantino M, Guaraldi C, & Costantino D. (2016). Resolution of subchorionic hematoma and symptoms of threatened miscarriage using vaginal alpha lipoic acid or progesterone: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 20(8):1656-1663
- Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, et al. (2007). Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:453.e1-4
- Grandi G, Pignatti L, Ferrari F, Dante G, Neri I, & Facchinetti F. (2017). Vaginal alpha-lipoic acid shows an anti-inflammatory effect on the cervix, preventing its shortening after primary tocolysis. A pilot, randomized, placebo-controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 30(18):2243-2249
- Kurjak A. (2010). Preterm birth--prediction, prevention, and consequences: an unmet challenge to perinatal medicine, science, and society: the declaration of Dubrovnik. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1286-7
- Lyell DJ, Pullen KM, Mannan J, et al. (2008). Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 112:1221-6
- March of Dimes, (2015). *Premature Birth Report Cards*, <http://www.marchofdimes.org/mission/prematurity-reportcard.aspx>
- Micili SC, Goker A, Kuscuk B, Ergur BU, & Fuso A. (2019).  $\alpha$ -Lipoic Acid Vaginal Administration Contrasts Inflammation and Preterm Delivery in Rats. *Reproductive Sciences.* 26(1):128-138
- Parente E, Colannino G, & Ferrara P. (2014). Efficacy of magnesium and alpha lipoic acid supplementation in reducing premature uterine contractions. *Open J of Obst Gynecology.* 4:578-583
- Parente E, Colannino G, Picconi O, & Monasta G. (2017). Safety of oral alpha-lipoic acid treatment in pregnant women: a retrospective observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 21(18):4219-4422
- Petca, A., Bot, M., Maru, N., Calo, I.G., Borisavski, A., Dumitrascu, M.C. ... & Zvanca, M.E. (2021). Benefits of  $\alpha$ -lipoic acid in high-risk pregnancies (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22, 1232. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10666>
- Porcaro G, Brillo E, Giardina I, & Di Iorio R. (2015). Alpha lipoic acid (ALA) effects on subchorionic hematoma: preliminary clinical results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 19(18):3426-3432
- World Health Organization (WHO), *Preterm birth Fact sheet N°363 Updated November 2015*, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>