

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Опыт проведения токолитической терапии блокатором кальциевых каналов – нифедипином

В.Л. СИЛЯВА, В.И. КОЛОМИЕЦ, Е.В. ЛИСНЕВСКАЯ, Т.А. ХАРТАНОВИЧ

УЗ «6-я городская клиническая больница», г. Минск

## Реферат

Проблема спонтанных преждевременных родов является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве, так как в значительной степени определяет уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Это заставляет постоянно искать наиболее эффективные и безопасные препараты, пролонгирующие беременность. В последние годы в литературе все больше внимания уделяется блокаторам кальциевых каналов в терапии угрозы преждевременных родов. Наиболее часто употребляемым препаратом этой группы является нифедипин. Опыт применения данного препарата показывает высокую эффективность данного вида токолиза по сравнению с другими препаратами (магnezия, b2-адреномиметики), что позволяет пролонгировать беременность до 34 - 35 недель.

**Ключевые слова:** угрожающие преждевременные роды, блокаторы кальциевых каналов, токолиз, нифедипин.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема охраны здоровья матери и ребенка рассматривается как важная составная часть здравоохранения, имеющая первостепенное значение для формирования здорового поколения людей с самого раннего периода их жизни. Преждевременное прерывание беременности является одним из наиболее важных аспектов этой проблемы, так как определяет уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Так, недоношенность занимает первое место в структуре перинатальной смертности: на нее приходится 60–70% ранней неонатальной и 70–75% детской смертности, до 60% случаев мертворождений, которые при преждевременных родах встречаются в 8 – 13 раз чаще, чем при родах в срок. Перинатальная смертность недоношенных детей в 20 – 33 раза выше, чем доношенных [3,12].

Согласно данным ВОЗ, ежегодно в мире 15 миллионов детей рождаются раньше срока (это более, чем каждый десятый ребенок). Более одного миллиона детей ежегодно умирают из-за осложнений, связанных с преждевременными родами. Многие выжившие дети страдают от пожизненной инвалидности, включая трудности в обучении, а также проблемы со зрением и слухом. Согласно статистике ВОЗ, процент преждевременных родов в мире колеблется от 5 до 18%. Республика Беларусь относится к группе стран (Эквадор-5,1; Латвия-5,3; Финляндия, Хорватия и Самоа-5,5; Литва и Эстония-5,7; Антигуа/Барбуда-5,8; Япония и Швеция-5,9), в которых зарегистрированы самые низкие проценты преждевременных родов в мире. За 2011 год этот процент по РБ составил 4,1 [2].

Клиническая диагностика угрожающих преждевременных родов трудна, часто бывает несвоевременной, лечебные мероприятия чрезмерными или неэффективными. Несмотря на значительные усилия акушеров-

гинекологов в решении данной проблемы, частота невынашивания беременности остается стабильной в течение многих лет. Вместе с тем, частоту рождения недоношенных детей можно сократить, обращая особое внимание на профилактические и лечебные мероприятия во время беременности. В связи с этим, фармакологическая регуляция сократительной функции матки и поиск новых путей ее коррекции занимают особое положение в современном акушерстве [7,8].

Влияние лекарственных средств на матку может быть как непосредственным, так и опосредованным. Основными звеньями, на которые направлено действие лекарственных препаратов, являются: регуляция уровня половых гормонов, воздействие на адренергические, холинергические рецепторы, а также изменение уровня окситоцина, простагландинов, ионной проводимости мембран миоцитов (в частности, Ca<sup>2+</sup> и K<sup>+</sup>), изменение содержания релаксина и др.

В настоящее время в лечении угрожающих преждевременных родов достигнуты определенные успехи благодаря препаратам, подавляющим сократительную активность матки, к которым относятся токолитики. Среди них можно выделить следующие основные группы: β<sub>2</sub>-адреномиметики, α<sub>2</sub>-адреномиметики, нейротропные и миотропные спазмолитики, антагонисты ионов кальция, магния сульфат, антагонисты и блокаторы рецепторов окситоцина, активаторы калиевых каналов, нитраты, а также препараты, опосредованно ингибирующие сократительную деятельность матки (прогестерон, релаксин, мелатонин), ингибиторы биосинтеза простагландинов, освобождения окситоцина [1,7].

В последние десятилетия как зарубежными, так и отечественными исследователями накоплен значительный опыт использования в акушерской практике блокаторов кальциевых каналов при угрозе прерывания

беременности. Одним из препаратов данной группы является препарат нифедипин, который достаточно широко используется в настоящее время для угнетения маточной активности в странах США и Европы [5,14].

Так, в основе патогенеза маточной активности лежит повышение тонуса и сократительной активности гладких мышц вследствие увеличения концентрации в гладкомышечных клетках свободного кальция, который поступает через рецептор в потенциал-зависимые кальциевые каналы. Блокирование последних снижает сократительную активность гладких мышц сосудов и миометрия [1,7,14]. В литературе также описано угнетение маточной активности за счет подавления выработки простагландина E2 клетками амниотической оболочки плода при применении блокаторов кальциевых каналов [7,11].

Безопасность применения препаратов должна гарантировать отсутствие побочных эффектов со стороны здоровья пациентов.

Побочными эффектами при применении блокаторов кальциевых каналов со стороны матери чаще всего являются снижение АД (за счет периферической вазодилатации), тошнота, чувство жара, головная боль и головокружение, со стороны плода – снижение маточного, пуповинного кровотока и сатурации O<sub>2</sub> в плодовой крови. Но данные побочные эффекты регистрируются только при значительном превышении доз и длительности введения препарата данной группы [4,7]. Предлагаемые в клинике дозировки образуют терапевтическую концентрацию в плазме крови беременной, вызывая гипотензивный и токолитические эффекты, не приводят к нарушению фетоплацентарного, а также мозгового, сердечного и почечного кровотока у плода [7]. Применение блокаторов кальциевых каналов противопоказано пациенткам с гиперчувствительностью к препаратам этой группы и имеющим дисфункцию левых отделов миокарда.

Согласно руководству ВОЗ «Essential Medicines for Reproductive Health: Guiding Principles for Their Inclusion on National Medicines Lists» 2006 года [15], нифедипин назван самым безопасным препаратом для купирования преждевременных родов. Препаратами выбора для токолиза в мире в настоящее время признаны нифедипин (блокатор кальциевых каналов) и атосибан (антагонист окситоциновых рецепторов), что обусловлено меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с другими токолитическими средствами [6].

Согласно данным ВОЗ (Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor (Review).2007, The Cochrane Collaboration) и американскому систематическому обзору рандомизированных контролируемых испытаний (Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol, 2011), оценивающим эффекты блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, никардипин) на материнские, фетальные и неонатальные исходы, вводимых женщинам в качестве токолита в ходе преждевременной родовой деятельности, по сравнению с любым бета-миметиком, продемонстрировало статистически значимое снижение количества женщин, рожающих в течение семи дней после начала лечения. Блокаторы кальцие-

вых каналов ассоциируются с меньшим количеством побочных медикаментозных реакций у матери и прекращением лечения в связи с побочными действиями. Использование блокаторов кальциевых каналов привело к статистически и клинически существенным преимуществам для ребенка: показатели респираторного дистресс-синдрома новорожденных, некротизирующего энтероколита, внутрижелудочкового кровоизлияния и желтухи новорожденных снизились [13,14].

В Европе и США приняты следующие схемы токолиза нифедипином [14,15]:

Токолиз проводится с 20 - 34 неделю беременности – по 10 мг под язык через каждые 20 минут в течение часа, максимальная доза в течение первого часа не более 40 мг, затем переходят на прием внутрь по 10 мг каждые 8 часов до 34 недель беременности.

В России приняты следующие схемы (по Сидельниковой) [8,9,10]: **1-ая схема** -10-20 мг препарата назначают внутрь или сублингвально каждые 6 часов (до прекращения схваток); **2-ая схема** – 10 мг сублингвально каждые 20 минут 3 дозы, затем по 10 мг каждые 6 часов (до прекращения схваток); **3-я схема** - начальная доза 30 мг, затем по 20 мг через каждые 8 часов до прекращения схваток.

Препарат применяют с 18 по 36 неделю беременности.

В последнее время в медицинской периодической печати, на конгрессах активно обсуждаются вопросы полипрагмазии, акушерской агрессии в акушерстве, в т.ч. и при лечении угрожающих преждевременных родов. Использование более выгодного, менее затратного и клинически эффективного препарата явилось основанием для проведения нашей научно-клинической работы - место токолиза нифедипином в лечении угрожающих преждевременных родов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Отделении патологии беременных УЗ «6 ГКБ» за 2010 год пролечено 947 беременных женщин с угрозой прерывания, что составило 47 % от общего числа пролеченных в отделении больных, в 2011 году пролечено 1010 беременных, что составило 48,2 %.

Мы провели сравнительную оценку эффективности лечения угрозы прерывания с 24 - 35 недель беременности внутривенными инфузиями бета-миметиков, магнезиальной терапии и пероральным токолизом нифедипином за период 2010-2011 годы.

В первой группе, состоящей из 191 беременных, для купирования маточных сокращений проводился внутривенный токолиз гинипралом (Nuscomed, Австрия) - массивный, длительный (24-48-72 часа, по показаниям) - с последующим переходом на таблетированный прием препарата. 31 (16,2 %) беременной потребовалась повторная инфузия раствора в последующие 1 - 2 суток в связи с неполной релаксацией матки (по КТГ регистрировалась маточная активность, наблюдались структурные изменения шейки матки). В дальнейшем прием гинипрала осуществлялся по снижающей дозе. Препарат назначался длительно - до 36 - 37 недель беременности. У 15 женщин (7,8 %) через две-три недели после ста-

ционарного лечения угроза прерывания возобновилась. Им вновь была проведена инфузионная терапия бета-миметиками с положительным эффектом. У 38 (19,8 %) беременных были отмечены побочные эффекты в виде головной боли, тревожности, тремора, повышенного потоотделения и тахикардии, что потребовало снижения дозировки или полной отмены препарата. 67 (35%) беременным после выписки из стационара назначалась поддерживающая терапия с последующей полной отменой препарата под наблюдением врача женской консультации. Таким образом, у 24 % беременных данной группы клинически токолитический эффект не был достигнут в полной мере. Средняя длительность пребывания в стационаре беременных первой группы наблюдения составило 9,4 дня.

Беременным второй группы, состоящей из 48 человек, был назначен токолиз магнезией 15-20 мл (в зависимости от массы тела) на 400 мл раствора хлорида натрия в течение 3 дней. У 18 (37,5%) женщин токолитический эффект не был достигнут: сохранялись жалобы на тянущие боли внизу живота, на КТГ регистрировалась маточная активность и снижение вариабельности сердечного ритма плода, что привело к необходимости перехода на другой вид токолиза или использования комбинации препаратов. Средняя длительность пребывания в стационаре беременных второй группы наблюдения составило 10,1 день.

Беременным третьей группы проводился токолиз нифедипином (препарат белорусского производства - «Минскинтеркапс») по следующей схеме: 10 мг сублингвально каждые 20 минут 3 дозы, затем по 10 мг каждые 6 часов (до прекращения схваток или уменьшения маточной активности) с последующей постепенной отменой препарата. По данной схеме проведено лечение угрозы преждевременных родов у 155 беременных, из которых были 117 первобеременные и 38 повторнобеременные, 154 беременных с одноплодной беременностью и 1 - с многоплодной (двойня). Срок беременности, в котором проводился токолиз нифедипином, варьировал от 24 до 35 недель, наиболее часто был проведен в сроках гестации 24 - 34 недели беременности (130 человек, что составило 84% от общего количества), и 25 человек в сроке 34 - 35 недель (16%).

Так при сублингвальном приеме препарата по 10 мг через каждые 20 минут в течение первого часа, у 17 (10,9%) женщин отмечалась тахикардия и покраснение кожных покровов в области лица, которые не требовали каких-либо лечебных мероприятий и проходили самостоятельно после перехода на прием препарата через 6 часов. Применение препарата проводилось под контролем АД в течение первых 3 часов, КТГ мониторингом (с 24 недель беременности) и контролем доплерометрии. Перед применением препарата большей части беременных (137 человек) проводилась электрокардиография, остальным в течение первых двух суток - патологических изменений на электрокардиограмме не было выявлено. У 33 беременных (21,3 % от общего числа) токолиз нифедипином проводился после токолиза препаратом гинипрал, который был отменен из-за выраженных побочных явлений (тахикардия, слабость, снижение АД,

патологические изменения на ЭКГ). У этих беременных токолиз нифедипином был проведен успешно без какого-либо отрицательного влияния на организм матери и плода. После купирования угрозы прерывания беременности препарат отменялся постепенно в течение трех - четырех суток (вначале по 10 мг через 8 часов, затем по 10 мг через 12 часов с последующей полной отменой препарат). Поддерживающая терапия нифедипином после выписки из стационара не назначалась. У 7 беременных (4,5% данной группы) во время постепенного снижения дозы препарата явления угрозы прерывания беременности вновь возобновлялись, в данной ситуации доза препарата возвращалась к исходной (по 10 мг через 6 часов) на сутки, после чего опять проводилось постепенное снижение с выраженным стойким эффектом. При анализе применения данного препарата не было зафиксировано выраженных побочных эффектов со стороны матери и плода, которые потребовали бы отмены препарата. В одном случае (0,67%) при проведении токолиза нифедипином развилась регулярная родовая деятельность (регистрировалась по данным КТГ), что потребовало перехода на токолиз гинипралом и транспортировки женщины в другой стационар. Таким образом, отсутствие токолитического эффекта или неполный токолитический эффект был отмечен лишь у 4,9 % беременных данной группы. Средняя длительность лечения препаратом нифедипин у женщин данной группы составила 7,4 дня. В результате использования предложенного метода средний койко-день у беременных с угрозой прерывания уменьшился с 9,86 в 2010 году до 8,38 в 2011 году.

При использовании данной методики лечения нифедипином в среднем затраты на проведение токолитической терапии в ОПБ за 2011 год составили 1102 рубля (при средней длительности лечения 7,4 дня), а при использовании препарата гинипрал - 150 тысяч 163 рубля (12 - 48 часовой токолиз в/в капельно с переходом на таблетированную форму; при средней длительности лечения 9,4 дня).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Применение магнезии в качестве токолиза обеспечивает невысокую вероятность сохранения беременности – у 37,5% женщин не был достигнут клинически токолитический эффект (сохранялись жалобы на тянущие боли внизу живота, на КТГ регистрировалась маточная активность и снижение вариабельности сердечного ритма плода, что привело к необходимости перехода на другой вид токолиза).

Применение гинипрала эффективно (только у 24 % беременных клинически токолитический эффект не был достигнут в полной мере), но сопровождается большим количеством побочных эффектов (у 19,8% беременных), что потребовало снижения дозировки или полной отмены препарата; длительное введение препарата (24-48-72 часовой токолиз препаратом) усугубляет психоэмоциональное состояние женщин и зачастую пациентки отказываются от терапии ввиду наличия субъективных жалоб. У 21,5% беременных потребовалась

повторная инфузия раствора в последующие 1-2 суток в связи с неполной релаксацией матки. После выписки из стационара 35% беременным данной группы требовалось назначение поддерживающей терапии амбулаторно под наблюдением врача женской консультации.

Применение нифедипина высокоэффективно: клинически полный токолитический эффект был достигнут у 94,8%, а неполный токолитический эффект, что потребовало возвращения к первоначальной дозировке препарата, был отмечен только у 4,5 % беременных. Использование данного препарата сопровождается меньшим количеством побочных эффектов для матери (у 10,9% беременных), которые не требовали каких-либо лечебных мероприятий. Только в одном случае (0,67%) при проведении токолиза нифедипином развилась регулярная родовая деятельность, что потребовало перехода на токолиз гинипрала и транспортировки женщины в другой стационар. Применение нифедипина не требует внутривенных инфузий (в отличие от токолиза гинипралом и магниезией) – только таблетированная форма. После выписки из стационара не назначалась поддерживающая терапия, в отличие от приема гинипрала.

В результате токолиза нифедипином сократилась средняя длительность лечения до 7,4 дней (гинипрал - 9,4 дней; магниезиальная терапия - 10,1).

Применение токолиза нифедипином позволило снизить не только средний койко-день с 9,86 в 2010 году до 8,38 в 2011 году, но и затраты на проведение токолитической терапии (150 тысяч 163 рубля – токолиз гинипралом, 1102 рубля – токолиз нифедипином).

## ВЫВОДЫ

1. Применение токолиза нифедипином является высокоэффективным и сопровождается меньшим количеством побочных эффектов для матери и плода по сравнению с другими препаратами (магнезия, бета-миметики).

2. Использование токолиза блокатором кальциевых каналов позволяет снизить средний койко-день, сократить сроки стационарного лечения, временной нетрудоспособности, а также затраты на проведение токолитической терапии.

3. Применение препарата нифедипин является экономически целесообразным (низкая стоимость, производится в Республике Беларусь) что делает возможным выполнение важнейшей задачи здравоохранения - импортозамещения.

4. Лечение беременных женщин с угрозой преждевременных родов с использованием препарата нифедипин позволяет снизить процент преждевременных родов, а также улучшить акушерский прогноз.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балущкина А.А., Михайлова О.И., Тютюнник В.Л. Токолитические препараты в лечении угрожающих преждевременных родов // Русский медицинский журнал.- 2009.-№ 1.- С.11-15.
2. Всемирная организация здравоохранения / Информационный бюллетень № 363, май 2012 г.
3. Краснопольский В.И., Серова О.Ф. Ведение беременно-

сти у женщин с невынашиванием в анамнезе. М.: Адамант, пособие для врачей, 2006.- 24с.

4. Макаров И.О., Боровкова Е.И. Современные возможности терапии угрозы преждевременных родов // Consillium Medicum.-2010.-№4.-С.23-27.
5. Орчаков В.А., Дрозд О.А. Применение блокаторов кальциевых каналов в акушерской практике // Украинский медицинский журнал.-2001.-№6.- С. 99-107
6. Радзинский В.Е. Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии. М.: ГЕОТАР-МЕДИА, 2011.- 800 с.
7. Рыженко И.И. Фармакологическая коррекция угрозы преждевременных родов и перспективы создания новых токолитиков // Провизор.-1998.-№24.-С.25-27.
8. Сидельникова В.М, Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. М.: ГЕОТАР-МЕДИА, руководство для врачей, 2006.- 448с.
9. Сидельникова В.М. Угрожающие преждевременные роды - тактика ведения // Акушерство и гинекология.-2006.-№4.-С. 66-68.
10. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием - М.: МЕДпресс-информ, 2010.-224с.
11. Andersson K.E., Ignevansson I., Ulmsten U. (1979) Inhibition of prostaglandin-induced uterine activity by nifedipine // Br. J. Obstet. Gynecol., 86(3):175-179.
12. Bercowitz GS, Papiernik E. Epidemiology of preterm births. Epidemiol Rew 1993; 15: 414-443.
13. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor (Review). 2007, The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley, Ltd.
14. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovik JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis // Am J Obstet Gynecol 2011; 204:134.e1-20.
15. Essential Medicines for Reproductive Health: Guiding Principles for Their Inclusion on national Medicines List. Seattle: PATH; 2006

## The experience of tocolytic therapy by calcium channel blocker – nifedipine

V.L. SILYAVA, V.I. KOLOMIETS, E.V. LISNEVSKAYA,  
T.A. KHARTANOVICH

Health care institution «6th City Clinical Hospital», Minsk

### Abstract

The problem of spontaneous preterm labors is one of the most relevant in modern obstetrics because it due to a large extent determines the level of perinatal morbidity and mortality.

This urges us constantly to look for the most effective and safe drugs which can prolong pregnancy. In the recent years in the literature prominent attention is given to calcium channel blockers in the treatment of preterm labor.

Nifedipine is the most frequently used drug in this group. The experience of use of this drug shows high efficiency of this type of tocolysis compared with the other drugs (magnesium, b2-agonists) that allows to prolong pregnancy up to 34 - 35 weeks.

**Key words:** threatening preterm labor, calcium channel blockers, tocolysis, nifedipine.