

## Осложнения при проведении токолиза в 22–27 недель беременности

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России

**Ключевые слова:** беременность, токолитическая терапия

### Актуальность

Проведение токолитической терапии в условиях угрожающих ранних преждевременных родов требует от практического врача выполнения нескольких обязательных условий. Современная законодательная база, обязывающая врача проводить лечение согласно действующих на территории РФ инструкций, ставит действия профессионала в достаточно узкие рамки. На территории РФ единственно приемлемым токолитиком, получившим лицензию, признан до настоящего времени лишь гинипрал, имеющий достаточно много побочных эффектов на мать и плод [1-4, 17, 21, 22, 25, 26]. Применение других средств, признанных мировыми рекомендациями «золотыми стандартами» [6, 7, 8, 15, 16] в условиях ОМС носит подчас полулегальный характер. Приведенные зарубежными исследователями данные свидетельствуют о максимальном количестве осложнений для матери и плода именно при токолизе гексоприналином [9, 20, 23]. В тоже время средняя доказательная возможность пролонгирования беременности при использовании этого препарата составляет около 48 часов [11, 14]. При назначении нифедипина и индометацина отмечено пролонгирование беременности до 7 суток при значительном снижении побочных эффектов как для матери, так и для плода [10, 12, 13, 16, 18, 19]. Вводимый на территории РФ протокол «Преждевременные роды» предусматривает возможность применения с целью токолиза использование всех трех вышеуказанных препаратов [2]. Магния сульфат не рекомендован исследователями для пролонгирования беременности ввиду отсутствия доказательной базы его эффекта по сравнению с плацебо [12, 24].

Следует отметить, что современные токолитические препараты должны не только надежно пролонгировать беременность, но и обладать способностью восстанавливать нарушенный фетоплацентарный кровоток, осуществлять протекцию состояния плода, а также иметь минимизированный риск развития нежелательных побочных действий и существенно снижать риск преждевременных родов. При выборе препарата необходим персонализированный подход, особенно когда речь идет о «классовых» или индивидуальных преимуществах препаратов по влиянию на механизмы преждевременного прерывания беременности. В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе редко описывается фактическое негативное побочное влияние различных групп препаратов. Важно также отметить, что фармакотерапия преждевременных родов должна быть не только эффективной, но и фармакоэкономически выгодной, поскольку рождение недоношенного ребенка является экономически затратным заболеванием.

**Цель исследования:** изучить частоту побочных влияний гинипрала, нифедипина и индометацина (FDA группа C), а также провести сравнительный анализ стоимости курсового применения изучаемых препаратов.

### Материалы и методы

Изучались жалобы беременных при проведении лечения, показатели гемодинамики, ЭКГ, КТГ, УЗИ с доплерометрией. Клинико-лабораторное исследование пациенток проводили согласно существующего стандарта. Критерии включения в исследование: начинающиеся преждевременные роды в 22 - 28 недели, одноплодная беременность, целые околоплодные воды, отсутствие признаков хориоамнионита, стабильное состояние матери и плода, окончание курса лечения. Критерии исключения: многоплодие, рубец на матке, хирургическая коррекция несостоятельности шейки матки, многоводие, маловодие, нарушение кровотока плода по данным доплерометрии II–III степени, маловесный к сроку гестации плод. В качестве метода фармакоэкономического анализа использовался метод соотношения «затраты – эффективность». Соотношение «затраты-эффективность» рассчитывалось по формуле:  $ceR = c/ef$ , где  $ceR$  – коэффициент эффективности затрат;  $c$  – стоимость курсового применения препаратов;  $ef$  – эффективность лечения. Для проведения фармакоэкономического анализа были использованы цены на лекарственные препараты, которые были взяты на 16.05.2012 в аптеках г. Саратова. Статистическая обработка производилась на компьютере Pentium IV по программе «MeD\_Stat».

Исследование проведено у 160 беременных принимавших гинипрал (1 группа), 156 женщин – нифедипин (2 группа), 152 – индометацин. Средний возраст беременных 1 группы составил  $29,2 \pm 2,6$  лет, 2 группы  $27,7 \pm 2,9$  лет, 3 группы  $30,1 \pm 2,1$  года.

### Результаты

1 группа беременных (160 женщин) до применения препарата не имела в анамнезе указаний на проявления тахикардии, изменения цифр АД, нарушения толерантности к глюкозе. При токолизе в первые сутки ни одной женщине не удалось достичь рекомендуемых протоколом «Преждевременные роды» доз (8 таблеток в сутки – 4000 мкг) ввиду появления выраженной тахикардии, тремора. Средняя суточная дозировка гинипрала составила 1510 мкг, курсовая – 4520 мкг. Расчетная стоимость курса гинипрала составила 230 рублей.

Побочные эффекты на протяжении лечения гексоприналином распределились следующим образом (таблица 1). Чаще всего пациентки отмечали появление тремора рук ( $p < 0,001$ ), ощущение сердцебиения ( $p < 0,001$ ) и появление запоров ( $p < 0,05$ ). При объективном исследовании отмечалась медикаментозная тахикардия ( $p < 0,01$ ), гипергликемия ( $p < 0,01$ ). Учитывая короткий курс лечения после отмены препарата вышеуказанные изменения самостоятельно купировались.

Пациентки во второй группе, принимавшие нифедипин, в анамнезе имели указание на периодическое повышение АД до наступления беременности, изменение толерантности к глюкозе, пиелонефрит. Препарат не назначался при низком АД. Во второй группе беременных, принимавших нифедипин (156 беременных) суточная дозировка препарата составила 30 мг, курсовая 90 мг. Расчетная стоимость курса препарата составила 10 рублей.

Побочные эффекты на протяжении лечения нифедипином выявлены следующие (таблица 2). Наиболее часто отмечена умеренная тахикардия ( $p < 0,01$ ), однако жалоб при этом на ощущение сердцебиения или кардиалгию не было. У ряда беременных при динамическом измерении АД отмечено его снижение ( $p < 0,01$ ) до 90/60 мм рт ст без каких-либо субъективных жалоб, что

связано с соблюдением на протяжении всего курса лечение (3 дня) строго постельного режима. После отмены препарата произошло нормализация АД. В целом препарат субъективно переносился беременными лучше, так как вызывал меньше неприятных ощущений.

**Таблица 1. Выявленные побочные эффекты гинипрала**

	Абс.	%
Ощущение сердцебиения	114	71,3
Тремор рук	134	88,7
Повышение частоты пульса 90 - 100 удмин	149	93,1
Повышение частоты пульса более 100 удмин	2	1,3
Нарушение ритма на ЭКГ	2	1,3
Кардиалгия	1	0,6
Повышение АД	17	10,6
Снижение АД	1	0,6
Гликемия более 6,6 мкг на тощак в венозной крови	38	23,8
Ацетонурия	19	11,9
Повышение трансаминаз	2	1,3
Ощущение более частого повышения тонуса матки	2	1,3
Пастозность ног	4	2,6
Запор	62	68,8

**Таблица 2. Выявленные побочные эффекты нифедипина**

	Абс.	%
Ощущение сердцебиения	2	1,3
Тремор рук	0	0
Повышение частоты пульса 90 - 100 удмин	31	19,9
Повышение частоты пульса более 100 удмин	0	0
Нарушение ритма на ЭКГ	0	0
Кардиалгия	0	0
Повышение АД	0	0
Снижение АД	26	16,7
Гликемия более 6,6 мкг на тощак в венозной крови	0	0
Ацетонурия	0	0
Повышение трансаминаз	1	0,6
Ощущение более частого повышения тонуса матки	1	0,6
Пастозность ног	1	0,6
Запор	0	0

**Таблица 3. Выявленные побочные эффекты индометацина**

	Абс.	%
Ощущение сердцебиения	1	0,7
Тремор рук	0	0
Повышение частоты пульса 90 - 100 удмин	3	2,0
Головокружение	18	11,9
Повышение частоты пульса более 100 удмин	0	0
Нарушение ритма на ЭКГ	0	0
Кардиалгия	0	0
Повышение АД	0	0
Снижение АД	9	6,0
Гликемия более 6,6 мкг натощак в венозной крови	0	0
Ацетонурия	0	0
Повышение трансаминаз	0	0
Тошнота	2	1,4
Рвота	0	9
Ощущение более частого повышения тонуса матки	1	0,7
Пастозность ног	0	0
Гематурия	0	0
Запор	0	0
Кровоизлияния	0	0
Диарея	11	7,2

В третьей группе беременных, принимавших свечи с индометацином (152 человека) суточная доза препарата составила 200 – 100 мг, курсовая 300 – 600 мг. Расчетная стоимость курса препарата составила 60 рублей. Препарат преимущественно назначали беременным с тенденцией к гипотонии, тахикардии, аритмии. Критерием исключения составляли состояния высокого риска по генитальному или экстрагенитальному кровотечению.

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты на протяжении лечения индометацином выявлены следующие (таблица 3). Отмечены головокружение (в том числе и при горизонтальном положении тела) ( $p < 0,01$ ) и послабление стула ( $p < 0,01$ ).

Однако при проведении лечения, не смотря на то, что во всех случаях беременность была пролонгирована, беременные, принимавшие гинипрал, чувствовали более частое удовлетворение ( $p < 0,01$ ), связывая его с ожидаемым внутривенным капельным введением средства.

#### Выводы

Таким образом, при проведении токолитической терапии установлено, что наибольшая стоимость курса токолитической терапии представлена гинипралом. Этот же препарат имеет наиболее часто встречающиеся побочные эффекты со стороны нервной и сердечно – сосудистой систем. Нифедипин и индометацин, не имеющие в инструкции показание к применению угрожающие преждевременные роды, эффективны не менее чем гексоприналин, курс терапии этими препаратами в 23 и 4 раза соответственно дешевле, чем гинипрала. При применении нифедипина не отмечена выраженная тахикардия. У каждой 6 женщины отмечена бессимптомная гипотония, не причинявшая беременным неудобств, ввиду соблюдения постельного режима на период лечения. При назначении индометацина выявлены головокружение и послабление стула, которые могут быть могут быть значимыми факторами смены препарата токолиза.

В условиях ОМС необходимо следовать рекомендуемым схемам доказательной базы научных данных и основным препаратом токолитического плана считать нифедипин, как препарат удовлетворяющий основным требованиям терапии: стоимость, эффективность, минимальное значимое побочное влияние.

#### Литература

1. Абрамченко В.В. Фармакотерапия преждевременных родов: в 3 т. – М.: МедЭкспертПресс; Петрозаводск: ИнтелТек, 2003.-Т.1.- 448 с.
2. Клинические акушерские протоколы, ИЗС/Проект «Мать и дитя», М., 2009. 160с
3. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок.- ГЭОТАР- Медиа. 2006.- 449 с.
4. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практических врачей.-М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2010.-536 с.
5. Anotayanonth, S. Betamimetics for inhibiting preterm labour / S. Anotayanonth [et al.] // Cochrane Database Syst Rev 2004; (4): CD004352.
6. Blea, C. W. Effect of nifedipine on fetal and maternal hemodynamics and blood gases in the pregnant ewe / C. W. Blea [et al.] // Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 922–930.
7. Caritis SN. Metaanalysis and labor inhibition therapy. Am J Obstet Gynecol 2011; 204: 95-96.
8. Duley, L. M. M. Tocolytic drugs for women in preterm labour / L. M. M. Duley // RCOG green top clinical guidelines. – L. : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2002.
9. Epstein, M. F. Neonatal hypoglycemia after beta-sympathomimetic tocolytic therapy /M.F. Epstein, E. Nicholls, P. G. Stubblefield // Journal of Pediatrics 1979; 94 (3): 449-453.
10. Gaunekar N.N., Crowther C.A. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour // Cochrane Database of Systematic Reviews 2004; (3): CD004071 [DOI:0.1002/14651858.CD004071.pub2].
11. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. Obset Gynecol 2009; 113: 585-94.
12. Haas DM, Kirkpatrick PR, McIntosh JJ, Caldwell DM. Assessing the quality of the evidence for preterm labor tocolysis trials. J Matern Fetal Neonatal Med 2012; 25: 1646 -52.
13. King J.F. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour / J. F. King [et al.] // Cochrane Database Syst Rev 2003; (1): CD002255.
14. Lawn JE, Cousens S, Zupan J, for the Neonatal Survival Steering Team. Four Lees, C. C. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study / C. C. Lees [et al.] // Obstet Gynecol 1999; 94: 403–408.
15. Lyell D.J., Pullen K.M., Mannan J., et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial //Obstet Gynecol 2008; 112: 1221-1226.
16. Loe S.M. , Sanchez - Ramos L., Kaunitz A.M. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta - analysis . //Obstet Gynecol 2005; 106: 173–179.
17. Mandach, U. Zum Abbau von Fenoterol beim Friihgeborenen. Abstract 2591 /U. Mandach, R. Huch, A. Huch // Berichte Gynakologie und Geburtshilfe 1988. – № 125. – P. 705.
18. Panter KR, Hannah ME, Amankwah KS, Ohlsson A, Jefferies AL, Farine D. The effect of indomethacin tocolysis in preterm labour on perinatal outcome: a randomised placebo-controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1999; 106: 467-473.
19. Papatsonis D.N. Nifedipine pharmacokinetics and plasma levels in the management of preterm labour / D. N. Papatsonis [et al.] // Am J Ther 2007; 14: 346–350.
20. Ratko Mahjevic. Ritodrine in oral maintaince of tocolysis after active preterm labor: randomized controlled trial / Ratko Mahjevic, Ozren Grgic, Oliver Vasilj // Croatian medical journal 2006; 47(1): 25–31.
21. Rath W. Nebenwirkungen der Beta-2-Sympathikomimetika beim Kind / W. Rath // Tokolyse mit Betastimulaloren, Thieme. – Stuttgart, 1983. – P. 105–125.
22. Smith G. Ritodrine in oral maintaince of tocolysis after active preterm labor: randomized controlled trial / G. Smith, Ozren Grgic, Oliver Vasilj // Croatian medical journal 2006; 47(1): 25–31.
23. Tan T.C. Tocolytic treatment for the management of preterm labour; a systematic review / T.C. Tan, K. Devendra, L.K. Tan, H.K. Tan // Singapore Med J 2006; 47(5): 361.
24. Wischnik A. Zum Einfluss der Komedikation mit Magnesiumsulfat bei Beiamimetisc her Tokolyse ouf Parameter des Salz-Wasserhaushalts / A. Wischnik [et al.] // Zeitschrift Fur Geburtshilfe und Perinatologie 1990; 194: 40–45.
25. Weidinger H. Betamimetika in Kombination mit Magnesiumsulfat zur Tokolyse / H. Weidinger // Neueste Ergebnisse uber Betamimetika. – Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1985. – P. 105–110.
26. Xiaomao, Li. Ritodrine in the treatment of preterm labour: a meta-analysis /Li Xiaomao, Yu Zhang, Shi Zhongjie // The Indian journal of medical research 2005; 121 (2): 120-127.