

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-01-02>

Анализ эффективности и безопасности применения блокатора «медленных» кальциевых каналов нифедипина в качестве токолитического препарата у беременных с преждевременными родами

К.О. Акопов¹,
Э.В. Жукова², кандидат медицинских наук,
Е.А. Сокова³, кандидат медицинских наук,
Р.А. Чилова², доктор медицинских наук, профессор
¹Городская клиническая больница им. С.С. Юдина
 Департамента здравоохранения Москвы
²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
 (Сеченовский Университет)
³Научный центр экспертизы средств
 медицинского применения Минздрава России, Москва
E-mail: rchilova@gmail.com

Преждевременные роды (ПР) остаются одной из главных проблем современного акушерства во всем мире, что обусловлено нерешенностью вопросов этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и рациональной фармакотерапии. Осложнения от ПР являются основной причиной неонатальной смертности в мире, при этом выжившие дети подвергаются риску серьезных неонатальных осложнений и длительной инвалидности. В ходе работ по установлению приоритетов ВОЗ внесла ПР в Топ-10 исследовательских приоритетов на период до 2025 г. Исследования, направленные на предотвращение ПР и снижение перинатальной смертности, также являются ключевым компонентом глобальной стратегии ООН в области устойчивого развития до 2030 г.

Разработка и внедрение технологий персонализированной медицины – это пути оптимизации токолитической терапии у беременных с ПР, регламентированные в стратегии развития медицинской науки в России до 2025 г.

Ключевые слова: акушерство и гинекология, преждевременные роды, токолиз, нифедипин.

Для цитирования: Акопов К.О., Жукова Э.В., Сокова Е.А. и др. Анализ эффективности и безопасности применения блокатора «медленных» кальциевых каналов нифедипина в качестве токолитического препарата у беременных с преждевременными родами. *Врач.* 2021; 32 (1): 9–13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-01-02>

Угроза преждевременных родов (ПР) – это состояние, при котором регулярные сокращения матки происходят не реже 1 раза в 10 мин и сохраняются в течение >30 мин до завершения 37-й недели беременно-

сти без дилатации шейки матки. ПР являются «большим акушерским синдромом». Известно, что причинами их развития могут быть материнские, отцовские, фетальные, средовые и другие факторы.

Несмотря на то, что факторы риска наступления ПР хорошо изучены, в 30–50% случаев их причину установить не удается.

Одним из наиболее распространенных методов для подавления сокращения матки является применение токолитических лекарственных препаратов (ТЛП).

В настоящее время существует согласованное мнение, что целью токолиза является пролонгирование беременности по меньшей мере на 48 ч для обеспечения индукции созревания легких плода с использованием глюкокортикостероидов, для обеспечения перевода беременной женщины в перинатальный центр с отделением интенсивной терапии для новорожденных и осуществления нейропротекции плода с использованием сульфата магния на сроке гестации <32 нед.

Российские Клинические рекомендации «Преждевременные роды», утвержденные Минздравом России, в качестве ТЛП рекомендуют применять селективные β_2 -адреномиметики, блокаторы рецепторов окситоцина, блокаторы кальциевых каналов, препараты прогестерона, магния сульфат [1].

В рекомендациях ВОЗ по ПР (2015) в качестве токолитика первой линии предпочтение отдается нифедипину, однако по мнению специалистов, решение должно приниматься в каждом конкретном случае индивидуально [1, 2].

В научном сообществе нет единого мнения в выборе ТЛП. Так, научно обоснованные рекомендации по выбору токолитика первой линии в Швейцарии отличаются от рекомендаций, приведенных в руководствах немецких и австрийских обществ акушеров-гинекологов. Это касается, в первую очередь, применения β_2 -адреномиметиков, которые были одобрены в Швейцарии в качестве ТЛП первого выбора.

Авторы руководства из Австрии и Германии не рекомендуют использовать β_2 -адреномиметики для токолиза, поскольку они имеют наибольшую частоту побочных эффектов – со стороны сердечно-сосудистой системы матери (до 80%) и плода, а также требуют самого тщательного мониторинга [3, 4]. Авторы считают, что для токолиза следует применять преимущественно антагонисты кальция (нифедипин), антагонисты рецепторов окситоцина (атозибан) и ингибиторы циклооксигеназы – ЦОГ (индометацин), хотя некоторые из них еще не одобрены для применения в качестве токолитиков. Во Франции также рекомендуют атозибан и нифедипин в качестве ТЛП первой линии [4, 5].

Анализ современных международных рекомендаций по выбору токолитика первой линии демонстри-

рует, что блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК) нифедипин является одним из наиболее часто назначаемых токолитиков, учитывая удобный путь введения, благоприятный профиль переносимости и безопасности для матери и плода. Механизм действия блокаторов Ca^{2+} -каналов дигидропиридинового ряда при токолизе включает блокаду Ca^{2+} -каналов L-типа. Сократительная активность матки регулируется путем изменения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} в клетках миометрия, который поступает через рецептор в потенциал-зависимые кальциевые каналы. Блокирование последних БМКК снижает сократительную активность гладких мышц сосудов и миометрия [6, 7].

По силе ингибирующего эффекта на матку блокаторы дигидропиридиновых Ca^{2+} -каналов представлены следующие препараты: нитрендипин, никардипин, нифедипин, верапамил, дилтиазем. По данным современной литературы, нифедипин является наиболее часто назначаемым ТЛП. Один из первых систематических обзоров, посвященных эффективности и безопасности нифедипина как токолитического средства у женщин с ПР, проведен А. Conde-Agudelo и соавт., в него было включено 26 рандомизированных контролируемых клинических исследований (7 исследований были проведены в США, 11 – в азиатских странах, 7 – в европейских странах и 1 – в Бразилии) с участием 2179 женщин. Первичными критериями оценки эффективности нифедипина были пролонгация беременности на 48 ч и 7 дней после острого токолиза; наступление родов до 34 и 37 нед беременности в случае поддерживающего токолиза; перинатальная смертность; поступление в отделение интенсивной терапии новорожденных; инвалидность по развитию заболеваний нервной системы у детей через 2 года после родов; развитие тяжелых побочных реакций со стороны матери на острый и поддерживающий токолиз. Вторичные критерии оценки эффективности и безопасности включали: интервал между началом лечения и родами; гестационный возраст при родах; нежелательные реакции у матери, прекращение лечения из-за нежелательных реакций; низкая масса тела ребенка при рождении; оценка по шкале Апгар на 5-й минуте; респираторный дистресс-синдром; внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК); некротический энтероколит; ретинопатия недоношенных; желтуха новорожденных; сепсис новорожденных; гибель плода; смерть новорожденных; длительность пребывания в отделении интенсивной терапии; долгосрочные психосоциальные и моторные функции [8, 9].

Результаты анализа продемонстрировали, что применение нифедипина по сравнению с β_2 -адреномimetиками ассоциировалось со значительным снижением риска родов в течение 7 дней от начала лечения (относительный риск – ОР – 0,82; 95% доверительный интервал – ДИ – 0,70–0,97) и до 34 нед беременности

(ОР – 0,77; 95% ДИ – 0,66–0,91); респираторного дистресс-синдрома; некротического энтероколита; ВЖК; желтухи новорожденных.

Применение нифедипина было связано с более низким риском возникновения побочных эффектов со стороны матери и прекращения лечения, чем токолиз с применением агонистов β_2 -адренергических рецепторов и сульфата магния. По результатам метаанализа А. Conde-Agudelo и соавт. показали, что применение нифедипина не вызывает тяжелых нежелательных реакций по сравнению с другими токолитиками [9, 10].

Первостепенное значение для решения вопроса эффективности и безопасности применения нифедипина (несомненно, и других ТЛП) в качестве токолитика являются исследования, в которых анализируются аспекты безопасности для плода. По данным ряда авторов, на сегодняшний день отсутствует согласованное мнение по безопасности применения нифедипина для плода и (или) новорожденного при его назначении беременным в качестве токолитика при ПР или антигипертензивного препарата – при гипертензивных состояниях во время беременности. Поскольку нифедипин после его приема матерью определяется в значительных количествах в кровообращении плода, не вызывает сомнения, что всестороннее рассмотрение этой проблемы требует изучения и знания фармакокинетики препарата в материнско-фетоплацентарном компартменте [10, 11].

По данным А.Л. Silberschmidt и соавт., концентрация нифедипина в пуповине составила 77% от концентрации в плазме крови матери. В настоящее время данные, свидетельствующие о токсичности нифедипина для эмбрионов человека, противоречивы в связи с отсутствием единой методологии проведения исследований и их малой мощности. В нескольких доплеровских исследованиях было также показано, что нифедипин оказывает значимое влияние на состояние кровообращения у плода и в плаценте. Результаты противоположного характера были получены R. de Neus и соавт., который не выявил влияния нифедипина на движение плода, частоту сердечных сокращений или кровотоков и, следовательно, по мнению исследователей, препарат не оказывает прямого неблагоприятного воздействия на плод [11].

Заслуживает внимания недавно опубликованное пилотное популяционное когортное проспективное исследование EPIPAGE-2 ученых G.P. Cardoso и соавт. (Франция), целью которого было оценить риск смерти и (или) ВЖК у преждевременно родившихся младенцев, ассоциированных с острым токолизом нифедипином, никардипином против атозибана у женщин с ПР [11, 12].

В исследование EPIPAGE-2 включены 1127 матерей с ПР (24–31 нед беременности), из которых 789 (70%) женщинам проводился токолиз (атозибаном –

39,8% родильниц, у 15% женщин применялись только БМКК). Анализ результатов исследования показал, что показатели смертности и (или) ВЖК у младенцев, матери которых получали атозибан, достоверно не отличаются от соответствующих показателей в группе нифедипина (соответственно ОР – 0,88; 95% ДИ – 0,70–1,10; $p=0,26$; ОР – 0,86; 95% ДИ – 0,66–1,13; $p=0,29$) [12].

Впервые результаты исследования позволили предположить, что применение токолитиков ассоциировано со снижением смертности и ВЖК, однако с точки зрения авторов, необходимы дальнейшие исследования для сравнения перинатальных исходов токолиза с применением нифедипина и атозибана.

Эти результаты касаются применения нифедипина в качестве ТЛП только при остром токолизе, так как в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании APOSTEL-II, которое было проведено в 11 перинатальных центрах в Нидерландах (2008–2010) у беременных с угрозой ПР, не продемонстрировано статистически значимого снижения неблагоприятных перинатальных исходов после поддерживающего токолиза нифедипином в течение 10–12 дней по сравнению с плацебо [12].

Следует отметить, что в перинатальной медицине оценка отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственных препаратов (ЛП) женщинами с угрозой ПР остается трудной задачей для акушеров и неонатологов. Токолитики не оказывают специфического действия на матку и проникают через плаценту в плод. Соответственно, они могут обладать мультиорганными эффектами и изменять молекулярные пути, ведущие к зрелому функционированию гематоэнцефалического барьера и нейрональных связей у плода и (или) новорожденного. Оценка влияния ЛП, в том числе и токолитических, на беременную женщину и эмбрион/плод осложнена отсутствием подробных данных по фармакокинетике и фармакодинамике для большинства ЛП по этическим соображениям. Во время беременности происходят значительные физиологические изменения, которые определяют особенности клинической фармакологии в материнско-плацентарно-плодном комплексе и, как следствие, потенциальную необходимость селективного выбора ЛП и его режима дозирования [13]. В идеальном варианте клиницист должен знать фармакокинетику ЛП, вводимого беременной, включая особенности его метаболизма в зависимости от стадии беременности. Любое изменение метаболизма ЛП в организме матери во время беременности может иметь серьезные последствия для безопасности фармакотерапии и состояния развивающегося эмбриона и (или) плода.

Система цитохрома P450 (CYP) является основной окислительной системой метаболизма ЛП в организме человека и играет критическую роль в их

распределении. Исследования последних лет показали наличие изменений активности ферментов метаболизма ЛП при беременности. Тип конкретного изофермента, участвующего в метаболизме конкретного ЛП, зависит от химической структуры субстанции ЛП. Для одних ЛП биотрансформация происходит одним изоферментом, для других в изменении метаболического профиля участвует целый каскад изоферментов. Активность того или иного фермента метаболизма определяется по фармакокинетике «маркерного» субстрата путем измерения концентрации неизмененного вещества и концентрации его метаболита в сыворотке или плазме крови. Под действием изоферментов CYP ЛП превращаются в гидрофильные вещества и метаболиты, в результате чего скорость выведения почками данных соединений возрастает [14].

Во время беременности отмечается разнонаправленное изменение активности многих печеночных ферментов, участвующих в фазах метаболизма I и II ЛП, что приводит к изменению их фармакокинетики, причем для ряда ферментов эта активность варьирует в зависимости от сроков беременности (например, активность изофермента CYP3A4 повышена в течение всего срока беременности) [14].

У человека цитохромы подсемейства CYP3A (CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 и CYP3A43) являются самыми универсальными в системе биотрансформации ксенобиотиков. Суммарно CYP3A4 и CYP3A5 составляют около 30% семейства цитохрома P450 печени. Увеличение активности CYP3A во время беременности на 35–38% было подтверждено в исследовании с маркерным препаратом декстрометорфаном.

У беременных по сравнению с небеременными отмечено увеличение на 25–33% клиренса нелфинавира, который является субстратом CYP3A4/5. Мидазолам и дигоксин – это «золотой стандарт» среди маркерных субстратов для изучения активности CYP3A и гликопротеина P.

В исследовании M.F. Hebert и соавт. отмечено увеличение клиренса мидазолама в 2 раза в течение гестационного периода по сравнению с послеродовым периодом, что приводило к снижению его биодоступности, и свидетельствовало об увеличении активности CYP3A в печени и (или) кишечнике. В этой же работе исследователи выявили увеличение активности транспортера ЛП гликопротеина P при пробе с его маркерным ЛП дигоксином [14, 15].

В недавно опубликованной экспериментальной работе M. Sachar и соавт. на линии печеночных клеток подтвердили увеличение активности CYP3A во время беременности [15].

По мнению M.F. Hebert и соавт., увеличение активности CYP3A4/5 и почечной активности транспортера ЛП гликопротеина P во время беременности может иметь клиническое значение для установления режима

дозирования их субстратов, к которым относится и нифедипин [15, 16].

Следует подчеркнуть, что в литературе описаны различные режимы дозирования нифедипина в соответствии с международными руководствами по ПР, однако оптимальный режим препарата до настоящего времени не установлен.

По данным литературных источников, межиндивидуальные различия в уровнях стационарных концентраций нифедипина можно объяснить полиморфизмом гена *CYP3A4/5*, кодирующего изофермент, метаболизирующий нифедипин, и (или) полиморфизмом гена *ABCB1*, кодирующего гликопротеин Р, вовлеченного в процесс выведения нифедипина из желудочно-кишечного тракта.

В настоящее время установлено, что индивидуальный фармакологический ответ матери и плода зависит от особенностей функционирования системы биотрансформации и транспортеров ЛП в материнско-плацентарно-плодном комплексе, которые определяются многими факторами, в том числе фармакогеномным профилем пациента.

Исследования последних лет показали, что применение ингибиторов *CYP3A* может влиять на концентрацию нифедипина в крови матери, и ассоциироваться с изменениями равновесной концентрации препарата. Однако фармакодинамические эффекты по приостановке сокращений матки и (или) предотвращению родоразрешения в зависимости от носительства аллельных вариантов гена *ABCB1* в описанных работах не изучались. Таким образом, нифедипин является одним из препаратов первой линии, рекомендуемых в настоящее время для лечения ПР. Однако большая вариабельность фармакокинетики и токолитического действия нифедипина препятствует его эффективности во всех случаях ПР.

Установлено, что клиренс нифедипина увеличивается по меньшей мере в 2 раза во время беременности по сравнению с зарегистрированными значениями у здоровых добровольцев. Результаты немногочисленных исследований свидетельствуют о межиндивидуальной вариабельности концентрации нифедипина в плазме крови беременных женщин с угрозой прерывания беременности в зависимости от генотипов по полиморфным маркерам A6986G гена *CYP3A5* и C3435T гена *ABCB1*, что позволяет предположить различный профиль эффективности и безопасности препарата у этих пациентов [15, 16].

В отсутствие единой идеальной терапии первой линии для лечения ПР, оптимизация токолитической терапии нифедипином с учетом генетического профиля по препарату определяет актуальность дальнейших исследований. Для подтверждения данной гипотезы, а в дальнейшем — внедрения подобных подходов в российскую практику необходимо проведение фармакогенетических исследований в российской по-

пуляции беременных женщин со спонтанными ПР с целью разработки индивидуализированных подходов к применению БМКК нифедипина как токолитического препарата.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература/Reference

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нифедипин. Государственный реестр лекарственных средств [Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Nifedipin. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv (in Russ.)]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b0cb1df0-3494-4405-88fd-78b9995872fd&t=
2. Клинические рекомендации «Преждевременные роды» (утв. Минздравом России) [Klinicheskie rekomendatsii «Prezhdevremennyye rody» (utv. Minzdravom Rossii) (in Russ.)]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/>
3. Лепакхин В.К. и др. Неблагоприятные побочные реакции, вызываемые токолитическими препаратами. *Безопасность лекарств и фармаконадзор*. 2009; 2: 29–38 [Lepakhin V.K. i dr. Neblagopriyatnye pobochnye reaktsii, vyzvaemye tokolitcheskimi preparatami. *Bezopasnost' lekarstv i farmakonadzor*. 2009; 2: 29–38 (in Russ.)].
4. Назарова А.О., Малышкина А.И., Назаров С.Б. Факторы риска спонтанных преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования. *Акушерство и гинекология*. 2019; 9: 82–6 [Nazarova A.O., Malyshekina A.I., Nazarov S.B. Risk factors for spontaneous preterm birth: results of a clinical-epidemiological study. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019; 9: 82–6 (in Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.9.82-86>
5. Персонализированная медицина: клинико-фармакологические аспекты. Под ред. В.Г. Кукеса М.: Издательство АГО Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов, 2014; 260 с. [Personalizirovannaya meditsina: kliniko-farmakologicheskie aspekty. Pod red. V.G. Kukesa M.: Izdatel'stvo AGO Mezhdunarodnaya assotsiatsiya klinicheskikh farmakologov i farmatsetvov, 2014; 260 s. (in Russ.)].
6. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Профилактика преждевременных родов. *PMЖ*. 2014; 1: 3–10 [Serov V.N., Sukhorukova O.I. Profilaktika prezhdevremennykh rodov. *PMZh*. 2014; 1: 3–10 (in Russ.)].
7. Armstrong J., Goldfarb A., Instrum R. et al. Improvement evident but still necessary in clinical practice guideline quality: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2017; 81: 13–21. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.08.005
8. Saleh S.S., Al-Ramahi M.Q., Al Kazaleh F.A. Atosiban and nifedipine in the suppression of pre-term labour: a comparative study. *J Obstet Gynaecol*. 2013; 33: 43–5. DOI: 10.3109/01443615.2012.721822
9. Ashraf B. Efficacy and safety of oral nifedipine with or without vaginal progesterone in the management of threatened preterm labor. *J Reprod Biomed (Yazd)*. 2019; 17 (9): 629–36. DOI: 10.18502/ijrm.v17i9.5098
10. Berger I., Abele H., Bahlmann F. et al. Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k Level, AWMF Registry Number 015/025, February 2019) – Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019; 79 (8): 813–33. DOI: 10.1055/a-0903-2735
11. Clinical practice guideline tocolytic treatment in pregnancy. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland And Directorate of Strategy and Clinical Care Health Service Executive. Version 1.0 Date of publication: April 2013 Guideline No.22 Revision date: April 2015.
12. Sachar M., Kelly E.J., Unadkat J.D. Mechanisms of CYP3A Induction During Pregnancy: Studies in HepaRG Cells. *AAPS J*. 2019; 21 (3): 45. DOI: 10.1208/s12248-019-0316-z
13. Seredina T.A., Goreva O.B., Talaban V.O. et al. Association of cytochrome P450 genetic polymorphisms with neoadjuvant chemotherapy efficacy in breast cancer patients. *BMC Med Genet*. 2012; 13 (1): 45. DOI: 10.1186/1471-2350-13-45

14. Talati A.N., Hackney D.N., Mesiano S. Pathophysiology of preterm labor with intact membranes. *Semin Perinatol.* 2017; 41 (7): 420–6. DOI: 10.1053/j.semperi.2017.07.013

15. Vogel J.P., Oladapo O.T., Manu A. New WHO recommendations to improve the outcomes of preterm birth. *Lancet Glob Health.* 2015; 3: e589–e590. DOI: 10.1016/S2214-109X(15)00183-7

16. Yamasato K., Burlingame J., Kaneshiro B. Hemodynamic effects of nifedipine tocolysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015; 41: 17–22. DOI: 10.1111/jog.12478

ANALYSIS OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF USING THE SLOW-RELEASE CALCIUM CHANNEL BLOCKER NIFEDIPINE AS A TOCOLYTIC DRUG IN PREGNANT WOMEN WITH PRETERM LABOR

K. Akopov¹, **E. Zhukova**², Candidate of Medical Sciences; **E. Sokova**³, Candidate of Medical Sciences; Professor **R. Chilova**², MD

¹S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia

³Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of Russia, Moscow

Preterm labor (PL) remains one of the major problems of modern obstetrics all over the world, which is due to the unresolved issues concerning etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and rational pharmacotherapy. PL complications are the main cause of neonatal death worldwide; with the surviving infants facing the risk of serious neonatal complications and long-term disability. In the course of prioritization work, the WHO has placed PL in the top 10 research priorities for the period up to 2025. The investigations aimed at preventing PL and reducing perinatal mortality are also a key component of the UN global strategy for sustainable development until 2030.

The development and introduction of technologies for personalized medicine are ways to optimize tocolytic therapy in pregnant women with PL, which are regulated in the Russian Strategy for the Development of Medical Science until 2025.

Key words: obstetrics and gynecology, preterm labor, tocolysis, nifedipine.

For citation: Akopov K., Zhukova E., Sokova E. et al. Analysis of the efficiency and safety of using the slow-release calcium channel blocker nifedipine as a tocolytic drug in pregnant women with preterm labor. *Vrach.* 2021; 32 (1): 9–13. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-01-02>

Об авторax/About the authors: Akopov K.O. ORCID: 0000-0002-3268-481x; Zhukova E.V. ORCID: 0000-0003-3949-7109; Sokova E.A. ORCID: 0000-0002-6389-2099; Chilova R.A. ORCID: 0000-0001-6331-3109