
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НИФЕДИПИНА ПРИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ГЕСТОЗОМ

Ф.Б. Буранова

ФГУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова Росмедтехнологий»
ул. акад. Опарина, 4, Москва, Россия, 117997

Изучена фармакокинетика нифедипина во время беременности и родов с оценкой индекса проницаемости плаценты (ИПП) у 55 пациенток при хронической плацентарной недостаточности (ПН) на фоне гестоза легкой степени, в возрасте от 18 до 39 лет. Средний возраст составил $27,4 \pm 6,1$ лет. В 30 (54,5%) случаях нифедипин был применен в сроках гестации от 23 до 40 недель, 25 (45,5%) пациенткам в родах. Оценка эффективности терапии проводилась путем мониторинга показателей гемодинамики, состояния внутриутробного плода и перинатальных исходов. Анализ показал, что фармакокинетические параметры нифедипина во время беременности отличаются от таковых во время родов. При одинаковом пути и режиме введения максимальная концентрация нифедипина у беременных составила $23,2 \pm 1,2$ нг/мл, у рожениц — $16,8 \pm 0,8$ нг/мл. ИПП колебался от 33,4 до 94,2% и в среднем составил $71,5 \pm 19,0\%$. Несмотря на достаточно высокий транс-плацентарный переход препарата, фетопатического влияния нами не обнаружено, улучшились перинатальные исходы.

Ключевые слова: поздний гестоз, плацентарная недостаточность, нифедипин, фармакокинетика.

Как известно, поздний гестоз является фактором повышенного риска перинатальной заболеваемости и смертности. Системные гемодинамические сдвиги, происходящие при гестозе, в основе которых находятся нарушения микроциркуляции и сосудистые расстройства, являются одной из основных причин развития синдрома плацентарной недостаточности (ПН). В генезе ПН, обусловленной гестозом, сочетаются такие патогенетические факторы, как нарушение общей и локальной сосудистой адаптации, разнообразные метаболические сдвиги в организмах матери и плода, приводящие к развитию хронической гипоксии плода и его ретардации [1, 2, 3, 4]. Полиморфизм и своеобразность патогенеза гестоза требуют адекватной терапии и вынуждают использовать для их лечения большое количество медикаментов с различной направленностью действия, при этом интересы матери и плода при фармакотерапии не всегда совпадают.

Следовательно, поиск безопасных медикаментозных средств с многогранным действием, влияющих на патогенетические звенья развития гестоза и не оказывающих ятрогенного воздействия на плод при плацентарной дисфункции, остается актуальным. В литературе последних лет имеется немало сообщений, посвященных антигипертензивному, токолитическому и другим эффектам нифедипина во время беременности и родов [3, 5, 6, 7, 8, 10]. Однако фрагментарность и разноречивость имеющихся данных требует более детального изучения фармакокинетических параметров нифедипина у беременных и рожениц, оценки его индек-

са проницаемости плаценты (ИПП) при ПН, обусловленной гипертензивными нарушениями.

Цель исследования: изучить фармакокинетические особенности нифедипина с оценкой его индекса проницаемости плаценты (ИПП) у беременных и рожениц при хронической форме ПН, обусловленной поздним гестозом.

Материал и методы исследования. Исследованию подвергнуто 55 беременных с хронической формой ПН, проявившейся на фоне гестоза легкой степени, которым в качестве гипотензивной терапии был назначен антагонист кальция — нифедипин. Возраст исследуемых беременных колебался от 18 до 39 лет и в среднем составил $27,4 \pm 6,1$ лет. В 30 (54,5%) случаях нифедипин был применен при сроках гестации от 23 до 40 недель, 25 (45,5%) женщинам в родах, в 37 недель и более. Во всех 25 случаях применения нифедипина в процессе родов был исследован его индекс проницаемости через плаценту. Контроль эффективности проводимой терапии проводился путем мониторинга показателей гемодинамики до, в динамике и после лечения. Состояние внутриутробного плода оценивалось данными доплерометрии, а перинатальные исходы по результатам шкалы Апгар, массо-ростового коэффициента (МРК) и пандералового индекса (ПИ). Фармакокинетика нифедипина была изучена методом газовой хроматографии на аппарате: Хроматограф 0 SRI 8610 (США). Интегрирование и идентификацию нифедипина в хроматограммах экстрактов производили по времени удержания пиков в хроматограммах, полученных из аутентичного (стандарта) и испытуемого образца. Количественное определение проводили по площади пиков, относительно площади пика стандарта. Расчет вели по формуле:

$$N = \frac{S_{\text{blood}} \cdot C_{\text{std}}}{S_{\text{std}}} \cdot F_{\text{dil}},$$

где N — концентрация нифедипина нг/мл крови; S_{std} — площадь пика нифедипина из стандарта (условные единицы компьютера или интегратора); S_{blood} — площадь пика нифедипина из экстракта крови; F_{dil} — фактор разведения; C_{std} — концентрация нифедипина в растворе стандарта (в нг/мл). Расчет индекса проницаемости плаценты (ИПП) нифедипина был произведен по формуле: $\text{ИПП} = (K_{\text{п}} : K_{\text{м}}) \cdot 100\%$, где $K_{\text{п}}$ — концентрация препарата в крови плода, $K_{\text{м}}$ — концентрация препарата в крови матери.

Результаты исследования. У основной части исследуемых обеих групп наблюдались экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ) — 42 (76,4%), в том числе анемия — у 17 (40,5%), заболевания почек — у 12 (28,6%), нарушение жирового обмена — у 7 (16,7%), патология щитовидной железы — у 5 (11,9%), гипертоническая болезнь — у 1 (2,3%).

Нифедипин был назначен по 10 мг, через каждые 6 часов. Показатель среднего систолического АД до лечения составил $135,1 \pm 4,9$ мм рт. ст, диастолического АД — $86,6 \pm 4,2$ мм рт. ст., среднего АД (САД) — $103,5 \pm 5,9$ мм рт. ст. Перед применением нифедипина всем пациенткам проводилась острая фармакологическая проба, сублингвальным применением 10 мг препарата. По истечении 30 минут

оценивалось общее состояние беременной и величина АД. Доза считалась адекватной при снижении систолического АД в среднем на $19,6 \pm 2,3$ мм рт. ст. — 13,3%, диастолического на $12,8 \pm 2,9$ мм рт. ст. — 15,2% ($p < 0,001$), САД со $103,2 \pm 4,7$ до $92,7 \pm 2,6$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Следует отметить, что у всех 55 пациенток реакция на фармакологическую пробу оказалась положительной. Лечение ПН проводилось препаратами, улучшающими метаболические процессы, микроциркуляцию (кокарбоксилаза, глюкоза, актовегин, курантил, витамины). В динамике лечения, после 3-дневной терапии нифедипином, отмечалось достоверное снижение показателей АД: систолического АД до $127,7 \pm 5,1$ мм рт. ст., диастолического АД — $81,4 \pm 4,9$ мм рт. ст., САД — $93,2 \pm 2,9$ мм рт. ст. ($p < 0,01$). После завершения курса лечения, который в среднем составил — $10,7 \pm 1,6$ дней, показатели уровня АД выглядели следующим образом: систолическое АД снизилось до $117,2 \pm 3,5$ мм рт. ст., диастолическое до $75,1 \pm 2,8$ мм рт. ст., САД до $89,1 \pm 2,7$ ($p < 0,05$). Мониторинг показателей АД на фоне проводимой терапии показал, что нифедипин обладает эффективным антигипертензивным действием.

Анализ фармакокинетических параметров показал, что при одинаковом режиме введения и дозирования препарата все же меняются показатели кинетики, обусловленные, по всей вероятности, разнотипностью физиологических процессов во время беременности и родов (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика фармакокинетических параметров нифедипина при беременности и родах (M±m)

Параметры	Время применения		p
	беременность	роды	
Время достижения средней концентрации (мин.)	$32,0 \pm 1,3$	$58,0 \pm 1,6$	$< 0,001$
Средняя концентрация (нг/мл)	$14,1 \pm 0,6$	$9,5 \pm 0,3$	$< 0,001$
Время достиж. максимальной концентрации (час)	$1,08 \pm 0,06$	$1,52 \pm 0,05$	$< 0,001$
Максимальная концентрация (нг/мл)	$23,2 \pm 1,2$	$16,8 \pm 0,8$	$< 0,001$
Период полуэлиминации (час)	$2,02 \pm 0,08$	$3,17 \pm 0,14$	$< 0,001$
Время полной элиминации (час)	$5,35 \pm 0,26$	$8,11 \pm 0,25$	$< 0,001$

Примечание: p — достоверность различий между группами беременных и рожениц.

Начальная концентрация нифедипина во время беременности через 20 минут достигла $8,06 \pm 1,2$ нг/мл, чего нельзя было обнаружить за данное время у рожениц из-за плохой абсорбции препарата. Через 30—40 минут после приема препарата, средняя концентрация нифедипина у беременных оказалась достоверно выше — $14,1 \pm 0,6$ нг/мл, чем у рожениц — $9,5 \pm 0,3$ нг/мл ($p < 0,001$). Отмечалась также достоверная разница во времени достижения максимальной концентрации. У беременных через $1,08 \pm 0,06$ час. концентрация нифедипина составила $23,2 \pm 1,2$ нг/мл, а у рожениц пик концентрации достиг через $1,52 \pm 0,05$ час. и составил $16,8 \pm 0,8$ нг/мл ($p < 0,001$). Концентрация препарата — $23,2 \pm 1,2$ нг/мл оказалась эффективной для достижения антигипертензивного эффекта во время беременности,

что снизило САД со $103,2 \pm 4,8$ мм рт. ст. до $91,5 \pm 3,2$ мм рт. ст., после лечения — до $89,1 \pm 3,7$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), в среднем на 12—15%. Период полуэлиминации при беременности составил $2,02 \pm 0,08$ час., в родах — $3,17 \pm 0,14$ час. ($p < 001$). Полная элиминация препарата при беременности, наступила через $5,35 \pm 0,26$ час, а в родах было замедленным — $8,11 \pm 0,25$ час ($p < 0,001$), что обусловлено низкой биодоступностью препарата.

Как видно из полученных данных, при пероральном применении нифедипина в родах достигаются низкие максимальные концентрации ($16,8 \pm 0,8$ нг/мл), при которых терапевтический эффект наступает сравнительно медленно и менее результативно. При сублингвальном применении нифедипина у 7 пациенток в родах, по 5 мг, каждые 2—3 часа, уже через $25,4 \pm 1,6$ мин. в крови обнаружены сравнительно высокие максимальные концентрации — $24,8 \pm 1,06$ нг/мл ($p < 0,05$). Данная концентрация, оказалась более эффективной для достижения желаемого результата, что способствовало снижению показателей АД, в целом на 12,5%. Таким образом, в родах для достижения быстрого терапевтического эффекта целесообразнее сублингвальное применение нифедипина.

При исследовании ИПП выявлено, что во всех 25 случаях применения нифедипина определялись его концентрации в крови плода (табл. 2).

Таблица 2

Соотношение концентраций нифедипина в крови матери и плода

№ п/п	Концентрация, нг/мл		ИПП	№ п/п	Концентрация нг/мл		ИПП
	матери	плода			матери	плода	
1	17,5	16,2	0,93	14	11,6	9,9	0,85
2	19,4	9,4	0,48	15	3,5	2,9	0,83
3	5,6	4,4	0,79	16	10,0	8,6	0,86
4	25,9	17,8	0,69	17	7,3	6,7	0,92
5	5,2	1,7	0,33	18	5,1	4,6	0,90
6	20,2	9,2	0,46	19	2,9	2,4	0,83
7	14,3	7,3	0,51	20	17,5	11,8	0,67
8	15,4	7,6	0,49	21	15,2	9,9	0,65
9	16,4	13,5	0,92	22	10,8	8,3	0,77
10	18,1	7,5	0,41	23	12,4	9,7	0,78
11	19,4	15,6	0,80	24	9,7	8,1	0,84
12	18,1	8,6	0,48	25	38,6	28,6	0,74
13	5,4	5,1	0,94	ИПП = $(K_n : K_m) \cdot 100\%$			

Плацента является своеобразным липидным барьером и достаточный трансплацентарный переход нифедипина свидетельствует о его высоких липидорастворимых свойствах. ИПП для нифедипина находился в колебаниях от 33,4 до 94,2% и в среднем составил $71,5 \pm 19,0\%$. Следует отметить, что ИПП для большинства лекарственных препаратов составляет 50%, это является отражением известных барьерных функций плаценты. Однако этот показатель может колебаться в очень широких пределах, от 10 до 90—100% (В.А. Гусель, В.Г. Кукес, 2006).

Высокие показатели ИПП нифедипина, возможно, обусловлены не только его липидорастворимыми свойствами, но состоянием плацентарной дисфункции, что требует дальнейших исследований.

Анализ перинатальных исходов показал, что проводимая терапия нифедипином оказалась эффективной. Все новорожденные родились живыми, с оценкой по шкале Апгар $8,1 \pm 0,5$ баллов, со средней массой тела 3310 ± 285 г. Показатель МРК составил $72,0 \pm 3,1$ г/см (N : 60—80), ПИ — $2, \pm 0,2$ г/см³ (N : 2,25—2,7).

Выводы.

1. Нифедипин является эффективным и безопасным лекарственным средством при лечении гипертензивных состояний у беременных, обусловленных поздним гестозом, о чем свидетельствуют показатели гемодинамики и перинатальных исходов.

2. Применение нифедипина при хронической ПН, обусловленной гестозом, является вполне оправданным, несмотря на достаточный трансплацентарный переход и высокий индекс проницаемости плаценты ($71,5 \pm 19,0\%$), фетопатического влияния нами не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Игнатко И.В., Рыбин М.В., Дуболазов В.Д.* Профилактика плацентарной недостаточности у беременных группы высокого риска // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2006. — Т. 5. — № 1. — С. 11—20.
- [2] *Иткина Л.В., Мозговая Е.В.* Методы коррекции эндотелиальной дисфункции беременных с гестозом // Трудный пациент. — 2008. — Т. 6. — № 8. — С. 29—32.
- [3] *Карпов Ю.А., Буза В.В.* Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии // РМЖ. — 2005. — 13 (19). — С. 1258—61.
- [4] *Серов В.Н.* Плацентарная недостаточность // Трудный пациент. — 2005. — Т. 3. — № 5. — С. 17—20.
- [5] *Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Рыбин М.В.* Принципы патогенетической терапии при нарушениях состояния плода на фоне осложненного течения беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2006. — Т. 5. — № 3. — С. 5—14.
- [6] *Ткачева О.Н., Барабашкина А.В.* Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных. — М.: ПАГРИ, 2006. — 140 с.
- [7] *Aali B.S., Nejad S.S.* Nifedipin or hydralasine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2002. — 81 (1). — P. 25—30.
- [8] *Guclly S., Gol M., Saugili U. et al.* Nifedipine therapy for preterm labor: effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the 48 hours // Ultrasound. Obstet. Gynecol. — 2006. — 27(4). — P. 403—408.
- [9] *Ivanov S., Mikhova M.* Effectiveness of antihypertensive medications in patients with preeclampsia // Akysh Ginekol. Soffia. — 2006. — 45 (4). — P. 3—7.
- [10] *Magee L.A., Miremadi S., Li J. et al.* Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2005. — 193 (1) — P. 153—163.

THE PHARMACOKINETICAL ASPECTS OF NIFEDIPINE IN PREGNANT WOMEN WITH PLACENTAL INSUFFICIENCY IN THE PHONE PREECLAMPSIA

F.B. Buranova

Federal State «Scientific Center of Obstetrics,
Gynecology and Perinatology named V.I. Kulakov»
akad. Oparina str., 4, Moscow, Russia, 117997

In 55 cases of nifedipine usage its pharmacokinetics and placenta permeability index (PPI) at 25 women of the main group were studied. Pharmacokinetical parameters showed that nifedipine usage at non-severe forms of preeclampsia with placental insufficiency in the dosage of 10 mg every 6 hours makes equivalent concentration in blood serum. $23,2 \pm 1,2$ ng/mg is the concentration which gives optimal anti-hypertensive effect. The study of nifedipine revealed that it possesses with transplacental crossing. At the average concentration of nifedipine 10,8 ng/ml, PPI was 77% during repeated usage — 75% is reflection of placenta barrier functions. Pharmacokinetical investigations permitted to reveal that peroral usage of nifedipine during labors makes low concentrations — $16,4 \pm 0,8$ ng/ml, this doesn't give the desired therapeutical effect. Thus, sublingual usage is more preferable. It means that observing of optimal regimes of introducing, dosage and differential approach to its usage helps to achieve the desired therapeutical effects and to prevent undesirable and side effects on mother and fetus. Regular nifedipine therapy in pregnancy associated hypertension facilitates effective blood pressure control and prevents hypertensive crises.

Key words: pregnancy, preeclampsia, placenta insufficiency, nifedipine, pharmacokinetics.