

Д.Н. АБДУЛЛАЕВ, В.В. АБРАМЧЕНКО, В.И. ЦИРКИН, О.В. КАПЛЕНКО
НИИ акушерства и гинекологии им.Д.О.Отта, Санкт-Петербург, межвузовская лаборатория физиологии гладких мышц, Киров

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕГУЛЯЦИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРИ АНОМАЛИЯХ РОДОВЫХ СИЛ, ГЕСТОЗЕ, ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИИ ПО ГИПЕРТОНИЧЕСКОМУ ТИПУ

В работе на основании клинического обследования 943 рожениц сформулированы показатели для применения антагонистов кальция в родах.

Регуляция родовой деятельности остается актуальной и до конца нерешенной проблемой в современном акушерстве, так как необоснованное или чрезмерное применение родостимулирующих, токолитических, спазмолитических и анальгезирующих средств небезразлично для исхода родов как матери, так плода и новорожденного [9, 12, 10, 8, 13, 19, 16].

Касаясь критики лекарственной регуляции СДМ, Э.К.Айламазян (1995) подчеркивает, что несмотря на большой выбор этих средств до сих пор нет надежных и в то же время абсолютно безопасных способов регуляции родовой деятельности при аномалии родовых сил. Автор рекомендует усилить поиск более эффективных средств на основе тесного сотрудничества с клиническими фармакологами, экспериментаторами, патофизиологами с целью обеспечения более высокого уровня лечения и профилактики СДМ в родах.

Общеизвестно, что в настоящее время для стимуляции СДМ используются такие вещества, как окситоцин, простагландины, адреноблокаторы. Для ингибирования СДМ применяются спазмолитики, бета-адреномиметики, ингибиторы синтеза простагландинов, а также в отдельных случаях седативные и наркотические вещества. Во время родов в ряде случаев возникает необходимость в быстром токолизе СДМ. Для этих целей не всегда можно использовать бета-адреномиметики (хотя они могут быстро угнетать сократительную активность миоцитов матки), так как в этот период бета-реактивность миометрия значительно снижена, кроме того, использование бета-адреномиметиков во время родового процесса не всегда бывает возможным вследствие наличия противопоказаний. Например, роженицам с гипертен-

зивными формами гестоза, с гипертензивной болезнью, с артериальным давлением 150/90 мм рт.ст. и выше, инсулин-зависимым сахарным диабетом (вызывает гипергликемию), гиперфункцией щитовидной железы, хронических заболеваний печени и почек, преждевременной отслойкой плаценты они противопоказаны [5]. Имеются также ограниченные возможности использования ингибиторов синтеза простагландинов, так как требуется определенное время для их действия. В этом аспекте особый интерес для акушерства представляет новая группа препаратов - антагонистов кальция (АК). Последние годы стали свидетелями пристального внимания к АК со стороны акушеров-гинекологов благодаря своим уникальным лечебным свойствам [11, 17, 14]. До настоящего времени АК не использовались с целью регуляции СДМ. Имеются лишь отдельные работы отечественных акушеров (Е.В.Омельянюк, 1989), которыми разработаны некоторые аспекты применения АК в акушерстве. Однако, применение АК у рожениц с гестозом, гипертензивными состояниями при наличии у них аномалии родовой деятельности является совершенно не изученным ни в зарубежной, ни в отечественной литературе нет исследований, разрабатывающих эти вопросы.

В своей работе мы использовали производные фенилалкиламина: верапамил гидрохлорид (изоптин, финоптин, верапамил), производные бензотиазипина - дилтиазем (кардизем, дилзем, дилзен) и производные дигидропиридинового ряда - нифедипин (фенигидин), коринфар, риодипин (форидон). Выбор пал именно на данные препараты потому, что фармакокинетика и фармакодинамика названных АК изучена

наиболее полно и, помимо того, они легко доступны. Кроме антагонистов кальция в комплексной регуляции аномалии родовой деятельности мы применяли следующие утеротонические средства: окситоцин 5 МЕ - 1 мл («Гедеон Рихтер», Венгрия), и протин Е2 - 1 mg/ml («Uprjohn», Бельгия).

Целью настоящей работы явилось клинико-экспериментальное обоснование применения АК в комплексной регуляции родовой деятельности при аномалиях родových сил, гестозе, гипертонической болезни и вегетососудистой дистонии по гипертоническому типу с разработкой и обоснованием рациональных схем регуляции родовой деятельности.

В данной работе экспериментальные исследования дали возможность оценить чувствительность миометрия к АК и их механизм действия. С этих позиций использовали изолированный миометрий рожениц, миометрий лабораторных животных (крыс), изучили влияние схем регуляции родовой деятельности с АК на биоэлектрические потенциалы матки беременных крыс.

Для этого проведено 11 серий исследований, в которых изучалось влияние антагонистов кальция (10^3 - 10^5 г/мл) - верапамила гидрохлорида, дилтиазема и нифедипина на спонтанную и вызванную окситоцином (5×10^{-3} МЕ/мл), простеноном Е2 (10^{-7} г/мл) и гиперкалиевым (60 мМ КСl) раствором на сократительную активность 79 продольных полосок рога матки 14 небеременных крыс.

Изометрическую регистрацию спонтанной и вызванной сократительной активности полосок длиной 6-8 мм и шириной 2-3 мм проводили по методу В.И.Циркина и соавт. (1997) на 6-канальном миоцистографе для исследования гладких мышц, содержащем шприцевой перфузатор, механотроны типа 6Мх1С, самопишущие приборы типа Н-3020.

На 20 изолированных полосках миометрия рожениц, извлеченных из нижнего сегмента матки при 20 операциях кесарева сечения, изометрические сокращения матки регистрировали на самописце КСП-4, исследовали значение ионов кальция и АК верапамила на спонтанные и вызванные (окситоцином и калием) сокращения миометрия.

Исследования биоэлектрических потенциалов выполняли на 77 беспородных крысах со сроком беременности 20-21 день с помощью 8-канального электроэнцефалографа в остром эксперименте. Данный метод является приемлемым и чувствительным способом оценки сократительной деятельности матки (В.В.Корхов, 1974).

Наши экспериментальные исследования свидетельствуют о способности верапамила, дилтиазема и нифедипина влиять на спонтанную и вызванную (окситоцином и другими утеротониками) сократительную активность миометрия лабораторных животных и рожениц.

При регистрации биоэлектрических потенциалов матки было установлено, что верапамил, вводимый в дозе 5-10 мг/кг равной $5 \cdot 10 \times 10^{-6}$ г/мл, уменьшал амплитуду спонтанных биоэлектрических потенциалов на 26% от исходного уровня ($p < 0.05$) и частоту их генерации - на 13% ($p > 0.05$). Нифедипин в дозе 5 мг/кг понижал амплитуду спонтанных биоэлектрических потенциалов на 34% ($p < 0.05$), не влияя на их частоту генерации (снижение на 6%, $p > 0.5$). Оба вещества предотвращают возникновение гиперстимуляции миометрия на фоне внутривенного введения окситоцина и простина в применявшихся нами дозировках стимулирующему влиянию окситоцина и простенона. В частности, на фоне окситоцина антагонисты верапамил и нифедипин в применявшихся нами дозировках способствовали достоверному снижению амплитуды и частоты генерации биоэлектрических потенциалов на 17% от исходного уровня. В то же время дилтиазем в дозе 45 мг/кг не оказывал ингибирующего влияния на спонтанную и вызванную окситоцином или простеноном электрическую активность матки. Эти данные, с одной стороны, подтверждают результаты исследования изолированного миометрия крысы и демонстрируют способность АК угнетать электрическую активность (а, следовательно, и сократительную активность) миоцитов матки не только в условиях *in vitro*, но и в условиях целостного организма. С одной стороны, выявлены определенные противоречия: 1) создаваемые *in vivo* концентрации верапамила и нифедипина должны были полностью подавить генерацию биоэлектрических потенциалов, в том числе их частоту, но

этого не отмечено в эксперименте; 2) дилтиазем *in vivo* должен был оказывать такой же угнетающий эффект, как и нифедипин и верапамил, что также не выявлено экспериментами. Не исключаем, что эти противоречия могут быть связаны с тем, что эксперимент проводился на крысах (20-21 сутки) срока родов - в этом периоде чувствительность к АК может быть резко снижена, особенно к дилтиазему. Такое предположение дает основание поставить для будущих исследований вопрос об изменении чувствительности кальциевых каналов к АК при беременности, в том числе с учетом видовых особенностей миометрия. Такое предположение имеет основание, так как родовой процесс требует уменьшения силы механизмов, тормозящих СДМ.

Известны данные о предродовом снижении бета-адренореактивности миометрия женщин, а также об изменении соотношения между различными популяциями ионных каналов в миоцитах матки [1]. Данные литературы по этой проблеме малочисленны и противоречивы. Например, согласно Downing et al. (1988), чувствительность изолированного миометрия крыс к дилтиазему при беременности в 2 раза выше, чем у небеременных крыс. В то же время, по данным Ruzusky et al. (1987), эффект нифедипина и дилтиазема не зависит от гормонального фона животного.

С другой стороны, выявленные противоречия могут быть следствием того, что эффект АК в условиях целостного организма отличается от эффекта, наблюдаемого на изолированном органе. Результаты экспериментов с миометрием крыс в определенной степени коррелируют с нашими данными, полученными в экспериментах с изолированным миометрием рожениц. В них было установлено, что верапамил в концентрации 1 мкМ полностью угнетал частоту и амплитуду спонтанных сокращений, а также сокращений, вызываемых окситоцином (10^{-4} МЕ/мл), в более низких концентрациях (0.5 мкМ) верапамил оказывал умеренное угнетающее влияние. Было также установлено, что для блокады тонического сокращения, возникающего при воздействии гиперкалиевого (120 мМ КСl) раство-

ра, верапамил должен использоваться в высоких (10-20 мкМ) концентрациях. Это означает, что АК способны угнетать сократительную активность миометрии, независимо от видовой его принадлежности. Поэтому результаты наших экспериментов, проведенных с изолированным миометрием небеременных крыс, могут быть экстраполированы в отношении миометрии беременных женщин. В частности, можно утверждать, что дилтиазем и нифедипин также будут тормозить спонтанную и вызванную сократительной активностью миометрии рожениц. Такой вывод коррелирует с имеющимися в литературе данными о способности дилтиазема [15], угнетать спонтанную и вызванную (например, окситоцином) сократительную активность миометрии беременных женщин. С другой стороны, результаты исследования влияния верапамила на сократительную активность миометрии рожениц позволяют сделать один из важнейших для клинической практики выводов: в условиях сниженной бета-адренореактивности миометрии, характерной для миометрии рожениц [1], миометрий сохраняет способность ингибировать свою сократительную активность под влиянием антагонистов кальция, что можно использовать в комплексной медикаментозной регуляции родовой деятельности. В опытах, проведенных на изолированном миометрии крыс, оказалось, что чувствительность миометрии крысы к верапамилу на порядок больше, чем к дилтиазему и нифедипину (верапамил > дилтиазем > нифедипин).

Еще один важный аспект, вытекающий из результатов экспериментов с изолированным миометрием крыс, состоит в возможности обоснования используемых в акушерстве вводимых доз АК.

По данным, полученным на миометрии крыс, пороговые концентрации АК, угнетающие спонтанную и вызванную сокращения, составили для верапамила 10^8 г/мл, а для дилтиазема и нифедипина - 10^7 г/мл. Максимальный эффект, то есть почти полное торможение спонтанной и вызванной сократительной активности, возникает при концентрациях, которые на 2-3 порядка выше, т.е. при концентрациях 10^6 или 10^5 г/мл. Это

указывает на большие возможности использования АК.

Если принять среднюю массу тела женщины равной 65 кг, то для создания пороговой концентрации верапамила, угнетающей спонтанную и индуцированную сократительную активность миометрии (10^8 г/мл), необходимо ввести 10^3 г/кг, то есть 10 мг/кг, а в целом $10 \times 65 = 650$ мг или 0.65 мг препарата. С учетом клинической практики, которая свидетельствует о высокой чувствительности миометрии рожениц к АК, очевидно, что для получения эффективной дозы следует использовать дозу, не превышающую ее в 10 раз, то есть не превышающую 6-7 мг верапамила, что ниже общетерапевтических доз (5-15 мг). Исходя из клинического опыта для лечения слабости родовой деятельности требовалось введение женщине 2.5 мг верапамила, для лечения чрезмерной родовой деятельности - 7.5 мг, для лечения дискоординированной родовой деятельности - 5 мг. Расчеты показывают, что при лечении слабости родовой деятельности у женщин массой 65 кг создается концентрация верапамила, равная $2500 \text{ мкг}/65 \text{ кг} = 38.5 \text{ мкг}/\text{кг}$, что соответствует 3.85×10^{-8} г/мл, при лечении чрезмерной родовой деятельности - $7500 \text{ мкг}/65 \text{ кг} = 115 \text{ мкг}/\text{кг}$, то есть $1,15 \times 10^{-7}$ г/мл, а для лечения дискоординированной родовой деятельности - $5000 \text{ мкг}/65 \text{ кг} = 77 \text{ мкг}/\text{кг}$, то есть 7.7×10^{-8} г/мл. Эти данные указывают, во-первых, что теоретические расчеты подтверждаются клиническими наблюдениями. Во-вторых, они указывают на то, что доза, необходимая для торможения СДМ, прямо пропорциональна степени маточной активности, то есть чем выше СДМ, тем больше должна быть доза, тем больше должна быть создаваемая концентрация, то есть имеет место дозозависимый эффект. В-третьих, общая доза верапамила, требующаяся для торможения родовой деятельности, отражает интенсивность родового процесса и поэтому может быть использована при анализе состояния СДМ в условиях различной акушерской патологии.

Проведен анализ клинического течения родов у 943 рожениц. Обследование рожениц проводили с использованием общеклинических и специальных методов исследо-

вания по 128 параметрам, на которые были заполнены карты наблюдений для внесения в базу данных для последующей статистической обработки. В 1-ю группу (основную) вошло 615 (65.2%) рожениц в условиях применения АК. Во 2-ю группу (сравнения) вошла 231 (24.5%) - на фоне традиционного лечения, у которых АК не применялись. В 3-ю группу (контрольную) вошло 97 (10.3%) женщин - без акушерской патологии с физиологическим течением родов.

В возрастном и клиническом аспектах все эти три группы рожениц не имели существенных различий: их возраст колебался от 16 до 42 лет, составляя в среднем для 1-й (основной) группы 29.8 ± 6.5 года, для 2-й группы (сравнения) - 28.2 ± 5.6 года и для 3-й (контрольной) группы - 28.8 ± 6.5 года. В трех группах из 943 рожениц по паритету они распределялись следующим образом: основная группа из 615 рожениц - первородящих было 444 (72.2%), повторнородящих - 171 (27.8%). Из 231 роженицы группы сравнения первородящих было 184 (79.6%), повторнородящих - 47 (20.4%). Из 97 рожениц контрольной группы первородящих было 70 (72.2%), повторнородящих 27 (27.8%). Таким образом по паритету роженицы подобраны практически одинаково, и между группами отсутствует статистическая достоверность ($p > 0.05$).

Для подбора группы рожениц «высокого риска» по развитию аномалии родовой деятельности мы в своей работе руководствовались методическими рекомендациями Главного управления охраны материнства и детства Министерства здравоохранения СССР (Москва, 1990. Под ред. проф. Е.А.Чернухи, проф. Т.А.Старостиной). В соответствии с целями и задачами исследования из 625 рожениц основной группы и группы сравнения формировали группу «высокого риска». Пациентки, страдающие гестозом, - 436 (69.8%), из них у 320 рожениц - в родах, а из 107 рожениц группы сравнения у 39 (36.4%) в родах наблюдались аномалии родовой деятельности. В исследовании не были включены роженицы с тяжелыми формами гестоза, так как они требуют лечения в условиях интенсивной терапии. Гипертонические болезни I и II стадии и вегетососудистой

дистонии по гипертоническому типу были у 189 (30.2%), из них у 129 рожениц основной группы в родах у 33 (25.6%) и из 60 рожениц группы сравнения у 21 (35.0%) в родах наблюдались аномалии родовой деятельности.

Кроме рожениц с гестозом, гипертонической болезнью и ВСД по гипертоническому типу в основной группе было 157 рожениц с аномалиями родовой деятельности, а в группе сравнения - 64 роженицы. Итак, всего по трем группам аномалии родовой деятельности было у 415 рожениц, из них в основной группе - у 291 роженицы в условиях применения АК, где слабость родовой деятельности была у 142 рожениц, чрезмерная родовая деятельность у 132 рожениц, дискоординированная родовая деятельность - у 17 рожениц. В группе сравнения 124 роженицы на фоне традиционного лечения, где слабость родовой деятельности была у 76 рожениц, чрезмерная родовая деятельность у 33, дискоординированная родовая деятельность у 15 рожениц.

РЕГУЛЯЦИЯ СЛАБОСТИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Для лечения слабости родовой деятельности нами разработана и использована у 142 рожениц следующая методика регуляции родовой деятельности путем введения 2мл 0.25% раствора верапамила гидрохлорида у 76 рожениц при выраженном повышенном базальном тоне матки, у 54 рожениц с гестозом нифедипина (фенигидина, коринфара), у 12 рожениц с гипертонической болезнью I-II стадии риодипина (форидона), и с вегето-сосудистой дистонией по гипертоническому типу дилтиазема (кардизема).

Введение АК осуществляли для снятия повышенного базального тонуса матки до родостимуляции при наличии сглаженной шейки матки и раскрытии маточного зева на 3-4 см путем введения верапамила гидрохлорида 2.5мг/100мл 0.9% раствора хлорида натрия непосредственно перед употреблением=25.0 мкг/мл при начальной (минимальной) скорости введения 1мл (20 капель/мин) потребуются 100 минут, максимальная скорость введения 2мл (40 капель/мин) потре-

буется 50 минут. Положение роженицы - на боку. Ожидаемая концентрация в организме - 0.04мг/кг или 4×10^{-8} г/мл. При введении верапамила микроперфузором 2.5 мг/20мл 0.9% раствора хлорида натрия=125 мкг/мл. При начальной (минимальной) скорости введения 0.2мл (4 капли/мин) или 12мл/час потребуются 100 минут, максимальная скорость введения 0.3мл (6 капель/мин), или 18 мл/час, требуется 67 минут. Ожидаемая концентрация в организме 0.04мг/кг, или 4×10^{-8} г/мл. В процессе инфузии верапамила необходимо регулярно (каждые 30 мин) следить за артериальным давлением и частотой пульса, а также за сердцебиением плода. У рожениц с гестозом мы в данном случае использовали нифедипин (фенигидин, коринфар) сублингвально через 30 минут по 10мг до 20-30 мг в родах. У рожениц с гипертонической болезнью I, II стадии мы использовали риодипин (форидон) по 10 мг сублингвально через каждые 30 минут до 30-40 мг в родах. У рожениц с вегетососудистой дистонией мы в данном случае использовали дилтиазем (кардизем) в капсулах по 60мг через 30 минут до 180мг в родах. После снятия повышенного базального тонуса по данным клиники и КТГ и при раскрытии маточного зева на 3-4 см лечение слабости родовой деятельности осуществлялось окситоцином по общепринятой методике, начиная с дозы 1мМЕ/мин. Для этого содержимое одной ампулы (5 ЕД) окситоцина растворяли в 300 мл 5% раствора глюкозы и вводили внутривенно, начиная с 10 капель в/мин (100 мл/час). Каждые 15 минут концентрация окситоцина должна увеличиваться на 1мМЕ/мин до получения оптимального эффекта. Максимальная доза окситоцина составляет 10 мМЕ/мин (40 капель/мин) до получения удовлетворительной контрактильной активности матки. Инфузию окситоцина можно осуществить также при помощи микроперфузора, позволяющего более точно регулировать скорость введения препарата. Инфузия окситоцина может продолжаться до окончания родов и в течение 1 часа после родов.

У рожениц с вторичной слабостью родовой деятельности при раскрытии маточного зева на 7-8 см для родостимуляции мы при-

держивались тактики ведения родов, принятой в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта путем внутривенного капельного введения утеротонических средств (окситоцин - 5ЕД - 1мл, простин Е2 - 1тг/ml).

В процессе инфузии верапамила необходимо каждые 30 минут регулярно следить за цифрами артериального давления и частотой пульса, а также за сердцебиением плода. Использованное сочетание веществ дало хороший терапевтический эффект, не оказав при этом отрицательного влияния на организм роженицы, состояние внутриутробного плода и новорожденного. Общая продолжительность родов составила в основной группе, где применяли верапамил, у первородящих 12ч46м±0.48мин, у повторнородящих - 9ч51мин±2ч14мин, а в группе сравнения 13ч7мин±1ч 12мин и 14ч55мин±0ч50мин соответственно ($p < 0.05$). В основной группе рожениц инфузия верапамила в большинстве наблюдений через 30 минут приводила к снижению базального тонуса матки, уменьшению маточной активности у первородящих в 1.15 раза, у повторнородящих - в 1.18 раза по сравнению с группой сравнения.

Средняя продолжительность родов в основной группе у рожениц с гестозом при применении нифедипина составила 10.16±0.22 часа у первородящих и 7.54±0.26 часа у повторнородящих. Соответствующие показатели в группе сравнения составили 10.50±0.51 у первородящих и 8.12±1.19 часа у повторнородящих, в контрольной группе - 11.02±0.34 часа и 9.02±0.49 часа соответственно. При статистическом анализе межгрупповых различий по продолжительности родов мы не обнаружили ($p > 0.05$). При правильном подборе вида и дозировки АК нифедипина последние не приводят к увеличению продолжительности родов. Представляется, что это важное свойство АК нами обнаружено впервые.

У рожениц с гипертонической болезнью I, II стадии при применении риодипина (форидона) и у рожениц с ВСД по гипертоническому типу при применении дилтиазема средняя продолжительность родов в основной группе составила 10ч 04 мин ± 0ч 43 мин

у первородящих и $8ч\ 06\ мин \pm 0ч\ 33\ мин$ у повторнородящих. Соответствующие показатели в группе сравнения и в контрольной группе составили $10ч\ 02\ мин \pm 1ч\ 07\ мин$ и $11ч\ 02\ мин \pm 0ч\ 34\ мин$ у первородящих и $8ч\ 08\ мин \pm 1ч\ 09\ мин$ и $9ч\ 02\ мин \pm 0ч\ 49\ мин$ у повторнородящих. При статистическом анализе межгрупповых различий по продолжительности родов мы не обнаружили ($p > 0.05$).

При применении верапамила в группе рожениц только с аномалиями родовой деятельности кесарево сечение. Родоразрешение с применением щипцов и вообще оперативные вмешательства проводились почти в два раза реже, чем в основной группе рожениц. У рожениц с гестозом в основной группе в 2.4 раза реже применялись оперативные вмешательства, у рожениц с гипертонической болезнью и ВСД по гипертоническому типу оперативные вмешательства в 1.8 раза реже, чем в группе сравнения ($p < 0.05$). В группе рожениц только с аномалиями родовой деятельности патологическая кровопотеря в послеродовом и раннем послеродовом периодах в основной группе встречалась у 10 (13.2%) рожениц, в группе сравнения – у 14 (36.8%) ($p < 0.05$). Патологическая кровопотеря (более 400 мл) у рожениц с гестозом наблюдалась у 38 (11.6 \pm 1.8%), в группе сравнения у 40 (37.4 \pm 4.7%) ($p < 0.01$). У рожениц с ГБ и ВСД по гипертоническому типу патологическая кровопотеря встречалась в три раза реже, чем в основной группе, то есть АК, угнетая сократительную деятельность матки, тем не менее не усиливает кровопотерю в родах. В группе рожениц только с аномалией родовой деятельности анализ течения послеродового периода показал, что в основной группе послеродовые заболевания встречались у 4 (5.2%), а в группе сравнения – у 5 (13.2%) рожениц ($p < 0.05$). В группе рожениц с гестозом, ГБ и ВСД по гипертоническому типу мы обнаружили, что АК не оказывают значительного влияния на течение послеродового периода ($p > 0.05$).

При анализе состояния новорожденных по шкале Апгар установлено, что умеренная асфиксия (4-6 баллов) встречалась в 1.6 раза реже в основной группе, тяжелой асфиксии не было ни у одного ребенка основной группы,

тогда как в группе сравнения она встретилась у 5.3% детей. Различные заболевания новорожденных в раннем неонатальном периоде диагностированы у 47.4% детей основной группы и у 71.1% детей группы сравнения, то есть в полтора раза реже наблюдались в основной группе. Наиболее статистически достоверной была гипоксия в родах, которая наблюдалась у 26.3% рожениц основной группы против 42.1% рожениц группы сравнения ($p < 0.01$).

Наши наблюдения подтверждают исследования Seiler и соавт. (1987), которые сообщили данные о применении антагонистов кальция с целью улучшения состояния плода. Ионы кальция, находящиеся в цитоплазме клеток, служат инициаторами процессов, приводящих к повреждению мозга плода во время фазы реоксигенации после гипоксии, активируя высвобождение глутамата и ключевых ферментов - протеазы и липооксигеназы А₂. Поэтому фармакологическая профилактика постгипоксического повреждения мозга у плодов, развитие которых происходит в условиях плацентарной недостаточности, включает применение антагонистов кальция.

Таким образом, нами отмечено положительное регулирующее влияние АК в группе рожениц со слабостью родовой деятельности и у рожениц с гестозом, ГБ и ВСД по гипертоническому типу.

РЕГУЛЯЦИЯ ПРИ ЧРЕЗМЕРНОЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Общезвестно, что чрезмерная родовая деятельность проявляется сильными и очень частыми схватками, возникающими на фоне повышенного тонуса матки.

Нами проведены исследования эффективности применения АК верапамила, нифедипина, риодипина, дилтиазема с целью регуляции родовой деятельности у 132 рожениц с чрезмерной родовой деятельностью и разработана следующая методика их применения. Данный метод мы применяли в родах при любом раскрытии маточного зева с целью токолиза для угнетения сократительной деятельности матки, предоперационного токолиза для остановки родовой деятельности и при наличии выраженных

симптомов гипоксии плода с целью внутриутробной реанимации плода, проводимой при подготовке к родоразрешению как во II периоде родов, так и с целью предоперационного токолиза за 15-20 минут до начала разреза на матке и извлечения плода путем введения верапамила гидрохлорида $7.5\ мг/100\ мл\ 0.9\%$ раствора хлорида натрия непосредственно перед употреблением = $75\ мкг/мл$ при скорости введения $2\ мл/мин$ ($40\ капель/мин$) потребуются 50 минут. Инфузию проводили под контролем наружной или внутренней гистерографии и КТГ. Ожидаемая концентрация в организме $0.115\ мг/кг$ или $1.15 \times 10^{-7} г/мл$. Положение роженицы - на боку. На любом этапе после наступления полного прекращения схваток (токолиза) введение АК должно прекращаться.

Метод при использовании микроперфузора: $7.5\ мл/20\ мл\ 0.9\%$ раствора хлорида натрия = $375\ мкг/мл$ при скорости введения $0.3\ мл/мин$ ($6\ капель/мин$) или $18\ мл/час$ потребуются 67 минут. Ожидаемая концентрация в организме $0.115\ мг/кг$ или $1.15 \times 10^{-7} г/мл$.

Инфузия верапамила приводит через 15 мин от начала его введения к снижению амплитуды маточных сокращений, уменьшению их продолжительности, урежению частоты сокращений матки. Длительность инфузии верапамила не превышала 1 часа.

В менее выраженных случаях чрезмерной родовой деятельности (ЧРД) мы у рожениц с гестозом применяли нифедипин (фенигидин) по $10\ мг$ сублингвально через 15 минут до $40\ мг$ в родах. У рожениц с ГБ I и II стадий мы применяли риодипин (форидон) по $10\ мг$ через каждые 15 минут до $40\ мг$ сублингвально в родах. У рожениц с ВСД по гипертоническому типу мы применяли дилтиазем по $60\ мг$ в капсулах (гранулы) сублингвально через 15 минут до $300\ мг$ в родах. У рожениц при применении верапамила в основной группе продолжительность быстрых родов у первородящих составила $7ч\ 02\ мин \pm 0.21\ мин$, повторнородящих $6ч\ 42\ мин \pm 0.32\ мин$, а в группе сравнения $6ч\ 53\ мин \pm 0.40\ мин$ для первородящих и $5ч\ 07\ мин \pm 0.05\ мин$ у повторнородящих. Стремительные роды в основной группе составили $5ч\ 05$

мин ± 0.53 мин для первородящих и 4ч 40мин ± 0.10 мин для повторнородящих. В группе сравнения продолжительность стремительных родов составила у первородящих 4ч 58 мин ± 0.22 мин, повторнородящих 3ч 40мин ± 0.05 мин. Мы не обнаружили достоверности за исключением различий между повторнородящими в основной группе и группе сравнения. У рожениц при применении верапамила кесарево сечение в основной группе не производилось, а в группе сравнения было произведено 6.3% по поводу асфиксии плода и частичной отслойки нормально расположенной плаценты. В группе рожениц только с ЧРД без гестоза и гипертонической болезни при анализе состояния новорожденных по шкале Апгар установлено, что с тяжелой асфиксией (0-3 балла) в основной группе не было, тогда как в группе сравнения она наблюдалась у 1 ребенка (6.3%). Различные заболевания новорожденных в раннем неонатальном периоде диагностированы у 14 (20.0%) детей основной группы и у 7 (43.7%) детей группы сравнения ($p < 0.05$). В основной группе интранатальной гибели плода не наблюдалось, тогда как в группе сравнения имел место 1 случай перинатальной потери с пороком развития, несовместимым с жизнью у недоношенного ребенка. У рожениц с гестозом при ЧРД с тяжелой асфиксией родилось детей в основной группе 4 (1.2 \pm 0.6%) против 8 (7.3 \pm 2.5%) группы сравнения ($p < 0.01$). По нашему мнению, АК благоприятно влияют на устранение асфиксии плода, что согласуется с данными Г.Л. Громько (1995), который в своих исследованиях показал, что АК эффективны при гипертензивных осложнениях беременности и маточно-плацентарного кровообращения.

РЕГУЛЯЦИЯ ПРИ ДИСКООРДИНИРОВАННОЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Общезвестно, что дискоординация родовой деятельности является одним из опасных патологических состояний как для матери, так и для плода, возникающих в процессе родового акта. Дискоординация родовой деятельности клинически наиболее часто выражается в отсутствии

или значительном замедлении раскрытия спазмированного маточного зева или нижнего сегмента матки несмотря на регулярный характер маточных сокращений.

Нами проведены исследования по применению антагониста кальция верапамила гидрохлорида, нифедипина, риодипина и дилтиазема с целью регуляции аномалии родовых сил при дискоординированной родовой деятельности у 17 рожениц и разработана следующая методика его использования. С момента установления диагноза при любом раскрытии маточного зева в первую очередь необходимо для достижения токолиза провести терапию, угнетающую сократительную деятельность матки. Для этого 2мл (5мг) 0.25% раствора верапамила разводили в 100 мл 0.9% раствора хлорида натрия = 50мкг/кг. При скорости 1.5мл/мин (30 капель/мин) потребуется 67 минут. Ожидаемая концентрация в организме 0.077мг/кг или 7.7×10^{-8} г/мл. Данный метод при использовании микроперфузора 5мг/20мл 0.9% раствора хлорида натрия = 250мкг/мл. При скорости 0.3мл/мин (6 капель/мин) или 18мл/час потребуется 67 минут. Ожидаемая концентрация в организме 0.077мг/кг или 7.7×10^{-8} г/мл. С целью предотвращения влияния АК на контракцию миометрия в третьем и раннем послеродовом периоде инфузия АК должна прекратиться с окончанием I периода родов. После снижения тонуса матки на 4-6 мм рт.ст. и снятия дискоординированных сокращений матки, по данным клиники и КТГ, и дальнейших слабых схватках перейти к введению простагландинов по общепринятой методике. Далее роды вести как при первичной слабости родовой деятельности, параллельно применяя принципы профилактики гипоксии плода.

В случае развития энергичной родовой деятельности стимуляция утеротоническими средствами должна быть прекращена на любом этапе.

Кесарево сечение в основной группе у рожениц с дискоординированной родовой деятельностью (ДРД) не производилось, тогда как в группе сравнения произведено у 1 роженицы (10.0%) по поводу асфиксии плода и ДРД, не

поддающейся терапии. Ручное вхождение в полость матки осуществлено в основной группе у 1 роженицы (9.1%) и в группе сравнения также у 1 (10.0%) роженицы. Родоразрешение с применением щипцов в основной группе не производилось, а в группе сравнения - у 1 женщины (10.0%). Патологическая кровопотеря (более 400мл) в основной группе не наблюдалась, а в группе сравнения была у 2 (20.0%) рожениц. При анализе состояния новорожденных по шкале Апгар установлено, что умеренная асфиксия (4-6 баллов) наблюдалась у 1 (9.1%) новорожденного в основной группе и у 2 (20.0%) новорожденных в группе сравнения. Различные заболевания новорожденных в раннем неонатальном периоде диагностированы у 6 (54.5%) детей основной группы и у 7 (70.0%) детей группы сравнения ($p > 0,05$).

Побочные эффекты антагониста кальция верапамила наблюдались в 8,3% случаев, что выразилось в головной боли (1.5%), головокружении (2.6%), покраснении кожи (1%), переходящей гипотонии (2.0%), тошноте (1.5%). При применении дилтиазема побочные эффекты имели место в 4.4% случаев, и это выразилось в головной боли (1.0%), переходящей гипотонии (1.4%), тошноте (1.0%), покраснении кожи (1.0%). При применении нифедипина (фенигидина, коринфара) - в 6.5% случаев: головная боль (1.0%), головокружение (1.0%), покраснение кожи (2.0%), переходящая гипотония (2.0%), тошнота (0.5%).

Данные побочные реакции достаточно быстро снимаются введением атропина, изопроterenола или препаратов кальция (10-20 мл 10% раствора глюконата или хлорида кальция), причем последний не следует назначать роженицам с гипертонической болезнью.

Абсолютными противопоказаниями к применению антагонистов кальция является артериальная гипотония (систолическое) АД ниже 90 мм рт.ст., беременным с пороками сердца и грудное вскармливание.

Относительными противопоказаниями к применению антагонистов кальция являются: нестабильная стенокардия, сочетание с празозином, нитратами, эуфиллином, магнезия сульфатом, бета-

адреноблокаторами, особенно при внутривенном введении.

Таким образом, эффективность верапамила была наиболее выражена в дозе 5 мг (0.077 мкг/кг, или 7.7×10^{-8} г/мл), тогда как доза 7.5 мг (0.115 мкг/кг, или 1.15×10^{-7} г/мл) угнетала сократительную активность матки. В последнем случае такой подход оказался успешным для предотвращения токолиза.

На основании клинических наблюдений можно сделать вывод, что основными показаниями для применения антагонистов кальция в родах являются аномалии родовой деятельности:

1. Чрезмерная родовая деятельность (чрезмерная активность маточных сокращений 90-100 мм рт.ст., при наличии чрезмерных маточных сокращений - 5 и более за 10 мин, при сочетании чрезмерной интенсивности и частоты маточных сокращений, с целью токолиза);

2. Гипертоническая форма слабости родовой деятельности (при повышенных цифрах базального тонуса матки).

3. Дискоординированная родовая деятельность (с наличием схваток неправильной формы, при нарушении их ритма).

4. Внутривитробная гипоксия плода, обусловленная аномалиями родовой деятельности.

Литература.

1. Циркин В.И., Дворянский С.А. Сократительная деятельность матки: механизмы регуляции. - Киров, 1997. - 280 с.
2. Cotton D., Strassner H., Hill L. et al. Comparison of magnesium sulfate, terbutaline and placebo for inhibition of preterm labor // J. Reprod. Med. - 1984. - Vol. 29, №2. - P. 92-97.
3. Ohya Y., Sperelakis N. Fast Na^+ and slow Ca^{2+} channels in single uterine muscle cells from pregnant rats // Amer. J. Physiol. - 1989. - Vol. 257, №2, Pt 1. - С. 408-С412.
4. Tchilingirian N., Najem R., Sullivan G. et al. The use of ritodrine and magnesium sulfate in the arrest of premature Labor // Int. J. Gynecol. Obstet. - 1984. - Vol. 22, № 3. - P. 117- 123.
5. Абрамченко В.В., Циновой В.Ш., Абдуллаев Д.Н. Антагонисты кальция в акушерстве - СПб, 1994, 223 с.
6. Абрамченко В.В. Активное ведение родов: Руководство для врачей. - СПб: Специальная литература, 1996. - С. 667.
7. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 1995. -С. 281.
8. Айламазян Э.К. Акушерство. Учебник для студентов мед.вузов.-СПб: «Специальная литература», 1997.-496 с., илл.
9. Савицкий Г.А. Биомеханика раскрытия шейки матки в родах. - Кишинев: Штиинца, 1988. - С. 114.
10. Серов В. Н., Стрижаков А.А., Маркин С. А. Руководство по практическому акушерству. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1997- 424с., илл.
11. Супряга О.М., Елохина Т.Б. Применение блокаторов кальциевых каналов при беременности // Акуш. и генекол. - 1995. - №1. - С. 8-12.
12. Чернуха Е.А. Современные принципы регуляции сократительной деятельности матки//Вопр. охр. мат.- 1990. № 2. - С. 64-71.
13. Andersson K.E., Ingemarsson I., Ulmsten U., Wingerup L. Inhibition of prostaglandin-induced uterine activity by nifedipine // Brit. J. Obstet.Gynaecol. - 1979. - Vol.86. - P.175-179.
14. Belfort M.A., Saade G.R., Moise K.J. Nimodipine in the management of preeclampsia: Maternal and fetal effects// Amer.J. Obstet.Gynec.- 1994. - Vol.171, N 8. - P.417-424.
15. Lechner W., Steurer W., Margreiter R. Uterine contractility in pregnancy // Transplant.int. - 1991. - Vol.4. - P.62.
16. Mari G., Kirshon B., Moise K.J. // Amer.J.Obstet.Gynecol. - 1989. -Vol.161, №6. - P.1514-1518.
17. Munos H., Parra M., Polanco M. // World Congress on Hypertension in Pregnancy, 8th. - London, 1992. - P.292.
18. Seiler S.M., Acnold A.J., Stanton H.C. Inhibition of inositoltriphosphat-induced Ca^{2+} - release from isolated plateled membrane vesicles. // Biochem. Pharmacol. - 1987. - Vol. 36. - P. 3331-3337.
19. Ulmsten U., Andersson K.E., Wingerup L. Treatment of premature labour with the calcium antagonist nifedipine // Arch. Gynecol. - 1980. - Bd. 229. - S.1-5.
20. Bloackmoaller J. et al. Pharmacokinetic interaction between cyclosporin and diltiazem. Europ. S.Clin. Pharmacol. - 1990. -Vol. 38. P. 237-242.