

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение

высшего образования «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

им. В.И.ВЕРНАДСКОГО»

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Опыт применения ТОКОЛИТИКОВ В современном акушерстве

ВЫПОЛНИЛА:
СТУДЕНТКА 4 КУРСА
Л1-СО-172А ГРУППЫ
1 МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА
АХЧИЛОВА САНИЕ РУСЛАНОВНА

- ▶ 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_2 -адреномиметики, α_2 -адреномиметики, нейротропные и миотропные спазмолитики, антагонисты ионов кальция, магния сульфат, блокаторы пуриnergических рецепторов, ГАМК-ергические средства, ингибиторы фосфодиэстераз, антагонисты серотониновых рецепторов, антибрадикининные средства, 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, антагонисты бензодиазепиновых рецепторов.

- ▶ В практическом акушерстве достаточно часто используется магния сульфат. Хотя механизм действия ионов Mg^{2+} на гладкие мышцы окончательно не установлен, считается, что они способны влиять на процесс взаимодействия агонистов с рецептором, на ионную проницаемость плазматической мембраны миоцитов, модулировать внутриклеточную сигнализацию. Ионы Mg^{2+} могут также замедлять освобождение Ca^{2+} из внутриклеточного депо, снижая тем самым тонус и сократительную активность миометрия. Увеличение внеклеточной концентрации ионов Mg^{2+} усиливает сокращение гладких мышц миометрия, индуцированных окситоцином. Важным аспектом использования магния сульфата в акушерской практике является наличие у препарата противосудорожного действия, что позволяет применять его для лечения преэклампсии и эклампсии, а также низкая вероятность передозировки, которая к тому же легко устраняется введением кальция глюконата. При угрозе преждевременных родов профилактическое использование магния сульфата в качестве монотерапии оказывает менее выраженный эффект.



- ▶ Несмотря на то, что опыт использования магния сульфата насчитывает не одно десятилетие, в последние годы опубликован ряд сообщений о серьезных побочных эффектах, наблюдающихся при его применении. Длительный мониторинг показал, что достаточно часто после введения препарата отмечается дозозависимое снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода, являющееся следствием синусовой брадикардии плода. На кардиотокограммах регистрируется значительное снижение медленной и кратковременной variability сердечного ритма, уменьшение общего числа осцилляций. Имеются данные, что введение магния сульфата сопровождается существенными изменениями гемодинамики плода: в средней мозговой артерии снижается скорость кровотока в диастоле. Ударный объем правого желудочка плода снижается, а левого – возрастает, что приводит к увеличению сердечного выброса.

- ▶ Нейросонографически у новорожденных регистрировались тяжелые изменения головного мозга в виде перивентрикулярной лейкомаляции без или с внутрижелудочковыми кровоизлияниями III и IV степени. После длительного (более 6 нед.) применения магния сульфата с целью токолиза рентгенологически выявляется патология метафизов длинных костей, которая ликвидируется на протяжении первого года жизни. Характер патологии и ее выраженность зависят не только от дозы магния сульфата и длительности применения, но и от срока беременности, в котором применялся препарат. Начиная со II триместра беременности, длительные инфузии могут вызывать угнетение функции паращитовидных желез плода с последующим развитием рахитоподобных состояний.
- ▶ В организме матери после длительного использования магния сульфата отмечаются нарушения гомеостаза кальция: снижается плотность костной ткани, развиваются гиперкальциурия, остеопороз, увеличивается время кровотечения, нарушается нервно-мышечная передача.



- ▶ В последние десятилетия как зарубежными, так и отечественными исследователями накоплен значительный опыт использования в акушерской практике **блокаторов кальциевых каналов**, прежде всего при заболеваниях, сопровождающихся повышением артериального давления (гипертоническая болезнь, преэклампсия), а также при угрозе прерывания беременности. Общим в патогенезе этих заболеваний является повышение тонуса и сократительной активности гладких мышц вследствие увеличения концентрации в гладкомышечных клетках свободного кальция (Ca^{2+}), который поступает через рецептор и потенциал–зависимые кальциевые каналы. Блокирование последних снижает сократительную активность гладких мышц сосудов и миометрия. По силе ингибирующего эффекта на матку данные препараты расположились следующим образом: нитрендипин, никардипин, нифедипин, верапамил, дилтиазем.



- ▶ Наиболее часто применяемым препаратом является нифедипин, который угнетает спонтанную сократительную активность миометрия, эффективно и быстро снижает амплитуду и частоту сокращений, а также базальный тонус миометрия. Позднее было сообщено об угнетении нифедипином сократительной активности миометрия, вызванной экзогенными простагландинами, что позволило с успехом применить препарат для лечения угрозы преждевременных родов. Однако использование блокаторов кальциевых каналов в качестве токолитических средств при недонашивании беременности довольно часто сопровождается нежелательными эффектами: приливами крови к лицу, тахикардией и артериальной гипотензией.
- ▶ В больших дозах препараты нарушали антриовентрикулярную проводимость и повышали частоту сердечных сокращений плода.

▶ Как известно, определяющая роль в регуляции сократительной функции матки в процессе родов отводится биологически активным веществам липидной природы – *простагладинам* (особенно ПГF2 α). Токолитическое действие ингибиторов синтеза простагландинов доказано экспериментально и в результате клинических наблюдений. Через 2–3 часа после введения индометацина снижается амплитуда и тонус матки, уменьшается продолжительность схваток, в результате чего полная нормализация сократительной активности наступает через 3–4 дня от начала терапии. Аналогичные данные получены при клинических испытаниях ацетилсалициловой кислоты, метамизола натрия, флуфенамовой кислоты, напроксена и др.



- ▶ Однако, обладая не селективными свойствами, а широким спектром фармакологического действия, ингибиторы синтеза простагландинов вызывают нежелательные эффекты со стороны плода и новорожденного. Наиболее тяжелые осложнения проявляются в преждевременном закрытии артериального потока и выраженном повышении легочно–артериального давления. О серьезном влиянии препаратов салициловой кислоты на процессы кроветворения и свертывающую систему крови сообщают, что они вызывают достоверно большую частоту анемий у беременных и др.

- ▶ В перспективе для токолиза может использоваться группа препаратов – *органических нитросоединений*. Способность экзогенного оксида азота (NO) расслаблять гладкомышечные клетки миометрия вызывает интерес к исследованию доноров NO как потенциальных токолитических средств. Так как сократительная активность гладкомышечных клеток миометрия человека нечувствительна к блокаторам синтеза NO, полагают, что возможным источником синтеза NO в матке являются эндотелиальные клетки сосудов матки и плаценты, которые синтезируют его на уровне повышения содержания эстрогенов в крови во время беременности. При доношенной беременности концентрация его снижается, что способствует развитию родовой деятельности. Напротив, концентрация NO в шейке матки накануне родов повышается за счет экспрессии индуцированной NO–синтазы, что может быть одним из факторов, стимулирующих созревание шейки матки.

- ▶ В акушерской практике в качестве донора NO для токолиза применяют нитроглицерин, используя его трансдермальный путь введения. У женщин с преэклампсией и ее сочетанием с угрозой преждевременных родов нитроглицерин обеспечивает значительное снижение артериального давления матери, не изменяя ЧСС плода и, что особенно важно, существенно снижает сопротивление кровотоку в системе маточно–плацентарной и плодово–плацентарной циркуляции. Следует, однако, отметить, что сообщения об эффективности доноров NO пока еще носят единичный характер, и вопрос их эффективности и безопасности применения у беременных требует дальнейшего изучения.

- ▶ Также одним из перспективных препаратов для лечения преждевременных родов является *атосибан* – антагонист окситоциновых рецепторов. Известно, что плотность окситоциновых рецепторов на мембране гладкомышечных клеток миометрия резко увеличивается накануне родов, вызывая повышение чувствительности миометрия к физиологическим концентрациям окситоцина. Аналогичное увеличение плотности рецепторов отмечается и при преждевременных родах, что указывает на роль окситоцина в развитии этой патологии. Очевидно, блокирование рецепторов окситоцина конкурентным антагонистом окситоцина и вазопрессина атосибаном, обладающим такими свойствами, может быть терапевтической альтернативой при лечении преждевременных родов.



- ▶ В настоящее время широкое распространение и успешное использование во всем мире *β₂-миметиков* свидетельствует об их ведущей роли в профилактике и терапии угрозы недонашивания беременности. В фармакологическом отношении они представляют собой симпатомиметические амины, начальным соединением для которых является фенилэтиламин с длинной углеродной цепью возле атома азота. В плазматической мембране гладкомышечных клеток миометрия представлено несколько типов β-адренорецепторов, избирательная активация (или угнетение) которых сопровождается расслаблением или сокращением миометрия. При нарушениях родовой деятельности наблюдается различная экспрессия рецепторного белка, количества мРНК, трансформирующего фактора роста (ТФР)-адренорецепторов I и II типов, ТФР-β₁. При угрозе преждевременных родов уровень ТФР-β-адренорецепторов I типа не изменяется, в то время как уровень ТФР-β-адренорецепторов II типа резко уменьшается. Увеличение плотности и активности β-адренорецепторов, особенно II типа, обеспечивает естественное состояние тонуса матки при физиологическом течении беременности. Снижение активности или экспрессии наблюдается при преждевременных родах, а их стимуляция β-адреномиметиками угнетает несвоевременные сокращения матки.

- ▶ Согласно современным представлениям механизм утерорелаксирующего действия β_2 -адреномиметиков заключается в вызываемой ими активации фермента клеточной мембраны аденилатциклазы с последующим образованием циклического аденозин-3,5-монофосфата из его предшественника – аденозинтрифосфата. Дальнейшая активация белковой киназы и других ферментов вызывает снижение концентрации свободно циркулирующих ионов кальция в цитозоле, что сопровождается расслаблением мышечной клетки и в целом миометрия. β -миметики вызывают увеличение потока крови через ткани и органы, повышение перфузионного давления и снижение сопротивления сосудов. Действие на сердечно-сосудистую систему проявляется возрастанием частоты сердечных сокращений, уменьшением систолического и диастолического давления. Такой кардиотропный эффект необходимо учитывать при проведении терапии этими препаратами, особенно при их взаимодействии с другими лекарственными средствами. Перед введением β -миметиков необходимо контролировать уровень артериального давления и частоту пульса.
- ▶ Для снижения побочных сердечно-сосудистых действий обязательно назначают блокаторы кальциевых каналов – филоптин, изоптин, верапамил. Как правило, соблюдение правил использования β -миметиков, режима дозирования, четкий контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы позволяют избежать серьезных побочных эффектов.

- ▶ К дополнительным эффектам от применения β -миметиков относятся: увеличение объема циркулирующей крови и частоты сердечных сокращений, а также снижение периферического сосудистого сопротивления, вязкости крови и коллоидно-онкотического давления плазмы. К числу препаратов, действующих на β_2 -адренорецепторы, относятся изоксуприн, дилатол, орципреналина сульфат, тербуталин, ритодрин, партусистен, сальбутамол, Гинипрал. Несмотря на общность механизма действия β_2 -миметиков на матку, все они различаются по степени токолитической активности, что зависит от дозы, методов введения препаратов, эндокринных и физиологических изменений, вызванных беременностью.

Более 20 лет назад впервые в акушерской практике для сохранения беременности был использован изоксуприн. При его применении положительный эффект наблюдался в 75–80% случаев. Понижая базальный тонус, амплитуду и частоту схваток он значительно повышает адаптационно-приспособительные возможности новорожденного при лечении внутриутробной асфиксии плода. В 2–3 раза активнее изоксуприна оказался дилатол.

► Орципреналина сульфат эффективно угнетает сокращения матки, уменьшая амплитуду на 70–90%. При лечении им дискоординированной родовой деятельности наблюдается снижение внутриматочного давления, сокращения становятся более координированными и регулярными.

К числу адреномиметиков, обладающих выраженной токолитической активностью и с избирательным действием к β_2 -адренорецепторам, относится тербуталина сульфат. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что он эффективно блокирует спонтанную и вызванную окситоцином родовую деятельность. Токолиз, проведенный тербуталином, позволил в 83,3% случаев пролонгировать беременность до рождения жизнеспособного ребенка.

- ▶ Важное место в токолитической терапии принадлежит ритодрину. Он характеризуется значительно большей специфичностью действия, чем изоксуприн и тербуталин, и с 1981 года являлся препаратом выбора при лечении преждевременных родов. Использование препарата для профилактики рецидива преждевременных родов, по данным, позволяет пролонгировать беременность более, чем на 38 дней. Несмотря на достаточно широкое использование β -адреномиметиков, их применение ограничено наличием у этих препаратов ряда побочных эффектов, требующих не только коррекции доз, но и в ряде случаев отмены препарата. Так, ритодрин способен вызывать пери- и интравентрикулярные кровоизлияния III и IV степени, которые ультрасонографически регистрируются у 15% новорожденных. У беременных ритодрин вызывает снижение количества эритроцитов, содержания гемоглобина и величины гематокрита, повышение уровня глюкозы в крови, возможны желтуха, ишемия миокарда. β -адреномиметики, особенно ритодрин, снижают чувствительность вагусного сердечного барорефлекса и вагусную модуляцию сердечного ритма, повышает опосредованную симпатической нервной системой изменчивость сердечного ритма. В зависимости от дозы ритодрин быстро повышает уровень активности ренина, концентрацию общего и активного ренина и плазме крови. Это, в свою очередь, может сопровождаться нарушениями водного баланса и риском развития отека легких – наиболее опасного осложнения при лечении ритодрином.



- ▶ К числу апробированных токолитиков относится партусистен, который даже в малых терапевтических дозах препарат нормализует частоту сокращений и гипертонус матки, тем самым оказывает выраженный релаксирующий эффект. Благодаря сочетанию высокой спазмолитической активности с минимальным влиянием на сердечно–сосудистую систему он наиболее часто используется в акушерских клиниках многих стран.
- ▶ В последние годы в России наиболее распространенным и часто используемым препаратом из группы β -миметиков является гексопреналин, селективный β_2 -симпатомиметик, расслабляющий мускулатуру матки. Под его воздействием уменьшается частота и интенсивность сокращений матки. Препарат угнетает самопроизвольные, а также вызванные окситоцином родовые схватки; во время родов нормализует чрезмерно сильные или нерегулярные схватки. Под действием гексопреналина в большинстве случаев преждевременные схватки прекращаются, что, как правило, позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока. Вследствие своей селективности гексопреналин оказывает незначительное действие на сердечную деятельность и кровоток беременной и плода.



- ▶ Гексопреналин состоит из двух катехоламиновых групп, которые в организме человека подвергаются метилированию посредством катехоламин–О–метилтрансферазы. В то время как действие изопреналина почти полностью прекращается при введении одной метиловой группы, гексопреналин становится биологически неактивным только в случае метилирования обеих своих катехоламиновых групп. Это свойство, а также высокая способность препарата к адгезии на поверхности считаются причинами его продолжительного действия.



Показаниями к применению гексопреналина являются:

- ▶ Острый токолиз – торможение родовых схваток во время родов при острой внутриматочной асфиксии, иммобилизация матки перед кесаревым сечением, перед поворотом плода из поперечного положения, при пролапсе пуповины, при осложненной родовой деятельности. Как экстренная мера при преждевременных родах перед доставкой беременной в больницу.
- ▶ Массивный токолиз – торможение преждевременных родовых схваток при наличии сглаженной шейки матки и/или раскрытия зева матки.
- ▶ Длительный токолиз – профилактика преждевременных родов при усиленных или учащенных схватках без сглаживания шейки или раскрытия зева матки. Иммобилизация матки до, во время и после хирургической коррекции истмико–цервикальной недостаточности.

Противопоказания

- ▶ Противопоказания к назначению данного препарата: гиперчувствительность к одному из компонентов препарата (в особенности больным, страдающим бронхиальной астмой и гиперчувствительностью к сульфитам); тиреотоксикоз; сердечно–сосудистые заболевания, особенно нарушения ритма сердца, протекающие с тахикардией, миокардит, порок митрального клапана и аортальный стеноз; ишемическая болезнь сердца; тяжелые заболевания печени и почек; артериальная гипертензия; внутриматочные инфекции; лактация.

Дозировка.

- ▶ При остром токолизе применяют 10 мкг гексопреналина, разведенных в 10 мл раствора натрия хлорида или глюкозы, вводить в течение 5–10 мин. медленно внутривенно.
- ▶ При необходимости продолжить введение путем в/в инфузий со скоростью 0,3 мкг/мин. (как при массивном токолизе). При массивном токолизе – в начале 10 мкг гексопреналина медленно внутривенно, затем – внутривенная инфузия препарата со скоростью 0,3 мкг/мин. Можно вводить препарат со скоростью 0,3 мкг/мин. и без предварительной в/в инъекции. Вводить в/в капельно (20 капель=1 мл).

- ▶ В качестве первой линии помощи при угрозе прерывания после 24–25 недель беременности или угрозе преждевременных родов гексопреналин назначают из расчета 0,5 мг (50 мкг) в 250–400 мл физиологического раствора внутривенно капельно, постепенно увеличивая дозу и скорость введения (максимально 40 капель/мин.), совмещая инфузию с приемом блокаторов кальциевых каналов (финоптин, изоптин, веропамил) под контролем частоты пульса и параметров артериального давления. За 20 минут до конца капельницы 1 таблетка гексопреналина (5 мг) *per os* и затем – через каждые 4 часа.
- ▶ Снижение дозы гексопреналина необходимо проводить после полной ликвидации угрозы прерывания, но не менее чем через 5–7 дней (уменьшить дозу, а не удлинять промежуток времени между приемом дозы препарата).