



Современные подходы
к медикаментозному токолизу
и профилактике РДС синдрома
(препараты, побочные эффекты,
режим назначения, противопоказания)

Подготовила студентка 4 курса лечебного факультета
23 группы Ловчая Елена Сергеевна



Первостепенным в токолитическом лечении является то, что тормозя сократительную деятельность матки, можно выиграть время для проведения профилактики респираторного дистресс-синдрома плода (РДС) в течение 48 ч путем введения кортикостероидов и обеспечить безопасную, своевременную транспортировку беременной в лечебно-профилактические учреждения II-III уровня для оказания квалифицированной неонатальной помощи.





Показания назначения токолиза

- По правилам начиная с 24+0 недель беременности
- До окончания 34 недели
- Спонтанные преждевременные схватки
- Болезненная пульсация матки во время схватки более 30 секунд, с частотой более 3 за 30 минут
- Функциональная длина шейки матки менее 25 мм при трансвагинальном исследовании и/или раскрытие шейки



Классификация токолитиков

В настоящее время предложен широкий спектр медикаментозных препаратов для лечения (токолиза) преждевременных родов.

Выделяют несколько групп токолитиков:

- этанол
- прогестагены
- β -адреномиметики
- сульфат магния
- НПВС
- блокаторы кальциевых каналов
- антагонисты окситоцина





Сульфат магния



Примечание: Используется при токолизе как нейропротектор у плода. Назначается в сроке 24 - 31 6/7 недель.

Раствор для внутривенных инъекций 25% - 5 мл (250 мг в 1 мл).

Внутривенно болюсно 4-6 г (16-24 мл раствора), затем инфузия 2 г/ч (8 мл/ч), увеличивая до купирования схваток, но не более 4 г/ч (16 мл/ч). При достижении необходимого эффекта продолжать токолиз в течение 12-24 часов со скоростью инфузии 5 г/ч (1,25 мл/ч).

Сульфат магния

Действие: тормозит сократительную деятельность матки

Серьезное осложнение - **отек легкого**, связанный с передозировкой или сочетанием с кортикостероидами.

Гипермагниемия сопровождается:

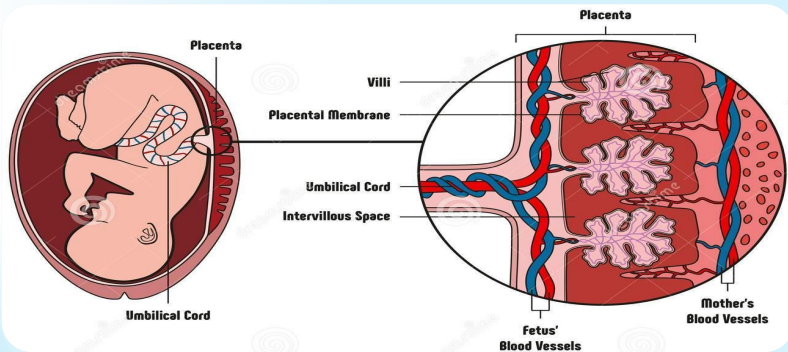
- снижением рефлексов
- угнетением дыхания
- нарушением проводимости миокарда
- остановкой сердца.

Дети, рожденные в период лечения магнием или вскоре после этого, отличаются сонливостью, вялостью, гипокальциемией и сниженным тонусом



Применение при беременности и кормлении грудью

При парентеральном введении при эклампсии у беременных женщин быстро проходит через плаценту и в сыворотке плода достигает концентраций, примерно равных таковым у матери. Эффекты магния сульфата у новорожденных сходны с таковыми у матери и могут включать **гипотонию, гипорефлексию, угнетение дыхания**, если женщина получала магния сульфат до родоразрешения. Поэтому обычно магния сульфат не применяют в предродовый период (за 2 ч до родов), за исключением случаев, когда требуется предотвращение судорог при эклампсии.

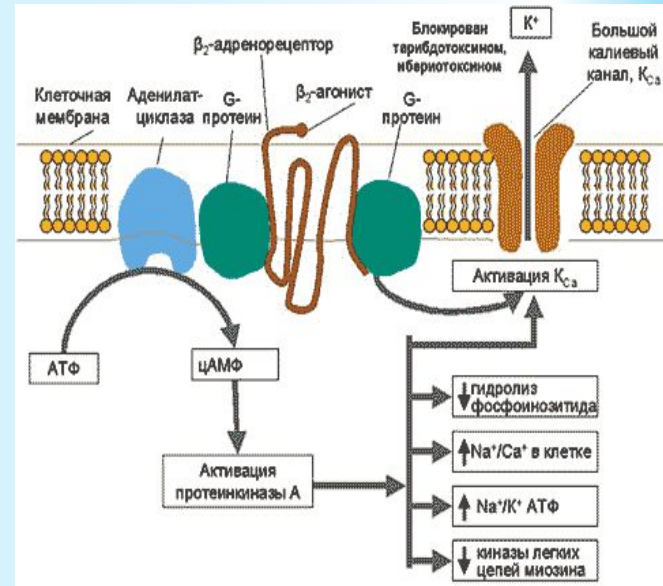




β-адреномиметики

Препараты: гинипрал, тербуталин, партусистен, ритодрин, фенотерол, салбутамол, сальгим.

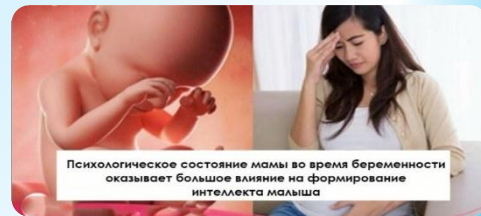
Механизм действия: стимуляция β-адренорецепторов, что ведет к активации фермента аденилатциклазы, тем самым увеличивая образование из АТФ циклического аденозинмонофосфата, который, уменьшая концентрацию ионов кальция в клетке, расслабляет гладкую мускулатуру матки.





Побочные эффекты

- тошнота
- рвота
- тахикардия
- тремор
- нервозность
- беспокойство
- головные боли
- жажда
- чувство тревоги
- увеличение пульса и снижение артериального давления (в частности диастолического).



Психологическое состояние мамы во время беременности оказывает большое влияние на формирование интеллекта малыша

интеллекта малыша
оказывает большое влияние на формирование
психологическое состояние мамы во время беременности



Гексопреналин

Торговое название. Гинипрал.

Раствор для внутривенных инъекций 5 мкг/мл – 2 мл.

Примечание: Токолиз в сроке 24-33 6/7 недель. Суточная доза - до 430 мкг. Длительный токолиз используется только на время транспортировки или проведения профилактики РДС плода.





Острый токолиз: ввести 2 мл (10 мкг) в 8 мл 0,9 % раствора натрия хлорида внутривенно медленно за 5-10 мин

Массивный токолиз: последующее титрование инфузوماتом 10 мл гексопреналина (50 мкг) + 10 мл 0,9 % натрия хлорида, начиная с 7,2 мл/ч (0,3 мкг/мин), увеличивая вдвое каждые 10 мин до прекращения родовой деятельности. Для внутривенного капельного введения: 10 мл (50 мкг) разводят в 500 мл 0,9 % раствора хлорида натрия – начиная с 60 капель в минуту (соответствуют 0,3 мкг/мин).

Длительный токолиз: титрование инфузوماتом 10 мл гексопреналина (50 мкг) + 10 мл 0,9% натрия хлорида, со скоростью 1,8 мл/ч (0,075 мкг/мин). Для внутривенного капельного введения: 10 мл (50 мкг) разводят в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия и вводят со скоростью 15 капель в минуту (соответствуют 0,075 мкг/мин).

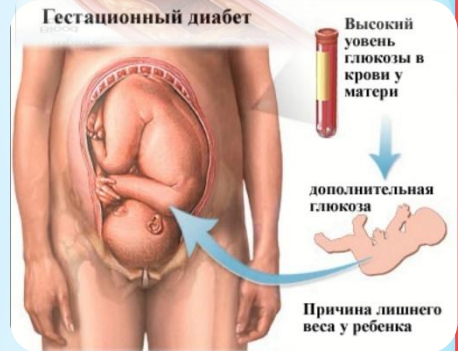
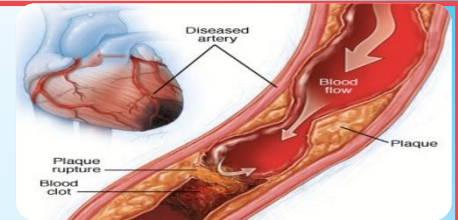


Осложнения при токолизе β -миметиками: **отек легких и ишемия миокарда.**

Наименьшие побочные эффекты на сердечно-сосудистую систему оказывает **гинипрал**, а потом **партусистен**.

β -миметиками оказывают влияние и на углеводный обмен – стимулируют гликогенолиз, липолиз, что увеличивает уровень глюкозы в крови на 40%, пируватов и свободных жирных кислот.

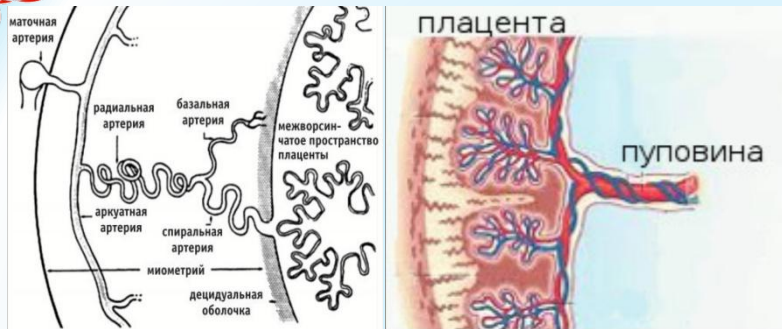
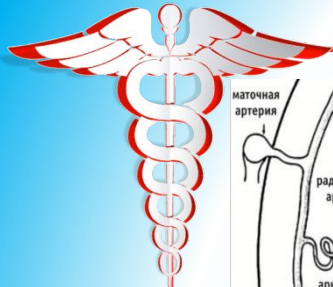
Длительное пероральное применение может провоцировать развитие **гестационного сахарного диабета**. Проникая через плацентарный барьер, β -миметики вызывают тахикардию, гипергликемию плода, вслед за которой развивается гипогликемия и гиперинсулинемия у новорожденного





Противопоказания

- гиперчувствительность
- тиреотоксикоз;
- сердечно-сосудистые заболевания, особенно нарушения ритма сердца, протекающие с тахикардией;
- тяжелые заболевания печени и почек;
- закрытоугольная глаукома;
- преждевременная отслойка плаценты, маточное кровотечение, внутриматочные инфекции;
- беременность (I триместр);
- тяжелых формах диабета
- многоводии
- нарушении сердечного ритма у плода
- аномалии развития плода



Дозированное введение β -миметиков, приводя к расслаблению маточной мускулатуры и уменьшая сопротивление сосудов, ведет к улучшению маточно-плацентарного кровообращения. β -миметики назначают с 26–27-й недели, так как чувствительность рецепторов появляется только с этого периода.

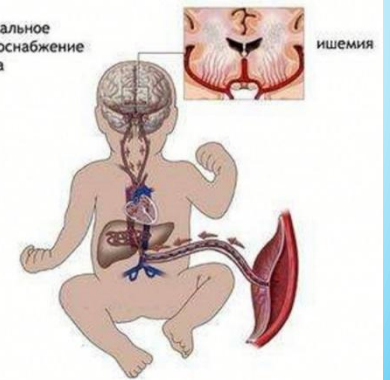
Маточно-плацентарный кровоток



НОРМА



ГИПОКСИЯ



нарушенная перфузия в плаценте, ребенку поступает бедная кислородом кровь

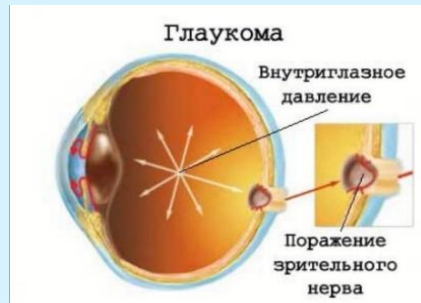
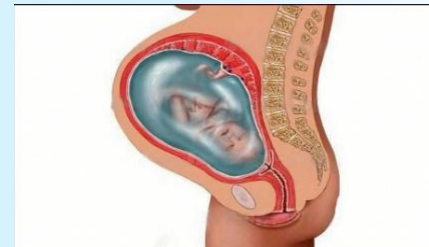


Поддерживающую токолитическую терапию необходимо проводить не менее 2 недель, так как нормализация уровня цАМФ в плазме крови происходит через 10–15 суток

2

С целью уменьшения побочных эффектов было предложено подкожное введение β -миметиков, а именно **тербуталина**.

β -





НПВС

Препараты: индометацин, аспирин, сулиндак, напроксен, флюфеналиновая кислота

Механизм действия: угнетение фермента циклооксигеназы, который ответствен за продуцирование простагландинов E2 и F2

НПВС уменьшает вероятность родов в течение 48 ч, а также родов от седьмого до десятого дня от начала лечения.

Побочные эффекты:

- пептические язвы желудка
- гастродуоденальные и другие кровотечения
- явления тромбоцитопении
- аллергические реакции
- головные боли и головокружения(могут проявляться сразу после начала лечения)

Индометацин



1. Ректальный и вагинальный пути введения.
2. Побочное действие индометацина: **маловодие** (связано со снижением диуреза плода за счет влияния на почечный кровоток и ингибирования действия простагландинов на антидиуретический гормон) рекомендуют использовать его в лечении многоводия.
внутрижелудочковые кровоизлияния (происходит сужение d. arteriosus у детей с очень низкой массой тела)
3. Использование индометацина в более поздние сроки увеличивает частоту побочных эффектов с 5–10 до 50%.





Противопоказания:

- почечная и печеночная недостаточность
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки
- тяжелая гипертензия
- астма
- коагулопатии

Токолиз в сроке 24 – 31 6/7 недель. Курсовая доза 1000 мг.

Суппозитории ректальные 50 мг, 100 мг. Таблетки 25 мг и 75 мг внутрь. Начальная доза 100 мг ректально или 50 мг внутрь. Затем внутрь по 25 мг через 4-8 часов или свечи по 50 мг ректально 2 раза в сутки



Блокаторы кальциевых каналов

(нитрендипин, никардипин, нифедипин, верапамил, дилтиазем)

Механизм действия: блокирование кальциевых каналов, прекращении трансмембранного поступления ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры.

Токолиз в сроке до 33 6/7 недель. Максимальная суточная доза 60 мг.

Таблетки 10 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг внутрь. По 10-20 мг внутрь каждые 6-8 часов. При выраженной клинике угрожающих преждевременных родов назначают сублингвально 3 дозы по 10 мг нифедипина с интервалом в 20 минут, после чего переходят к приему внутрь каждые 6-8 ч.





Побочные эффекты

- головную боль
- головокружение
- тошнота
- снижение АД
- тахикардия

Нифедипин + магния сульфат = увеличивается риск нейромышечной блокады, скелетных мышц

Эту группу препаратов рекомендуют не назначать у беременных с внутриутробной инфекцией, многоплодной беременностью, гипертонической болезнью, врожденными и приобретенными заболеваниями сердца, а также сочетать с другими токолитиками.

Атосибансинтетический пептид

Механизм действия: блокирует рецепторы окситоцинов и блокирует выработку простагландинов в децидуа

1. Хороший токолитик и имеет значительно меньше побочных эффектов в сравнении с β -миметиками.
2. при сравнении с плацебо атозибан приводил к рождению маловесных детей и повышению смертности детей через 12 месяцев
3. Через 6, 12 и 24 мес. не было выявлено физических и умственных отличий в группе женщин, принимавших атозибан.
4. При сравнении атозибана и нифедипина выявили, что нифедипин эффективнее атозибана и снижает частоту возникновения РДС.

(Научная статья ТОКОЛИЗ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ А.В. Мухтарова, Н.Г. Кипяткова, А.А. Лукаев, Т.В. Смирнова, О.А. Кузнецова, М.Г. Лебедева)





Токолиз в сроке 24 - 33 6/7 недели (регулярные схватки 4 и более за 30 минут, раскрытие шейки матки до 3 см). Общая продолжительность лечения не должна превышать 48 ч. Максимальная доза на весь курс не должна превышать 330 мг. В случае необходимости возможно повторное применение ЛС до 3 циклов по той же схеме.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 7,5 мг/мл во флаконах 0,9 мл (6,75 мг). Концентрат для приготовления раствора для инфузий 7,5 мг/мл во флаконах 5 мл (37,5 мг). Вводится внутривенно в 3 этапа:

- 1 этап - в течение 1 минуты вводится I фл. – 0,9 мл (6,75 мг) без разведения;
- 2 этап - сразу после этого в течение 3 часа проводится нагрузочная инфузия 24 мл/ч (300 мкг/мин, доза атозибана — 18 мг/ч);
- 3 этап - продолжительная (до 45 ч) инфузия 8 мл/ч (100 мкг/мин, доза атозибана – 6 мг/ч).



Противопоказания:

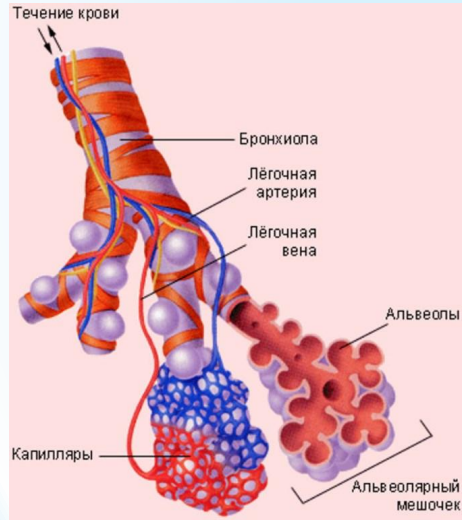
- ❑ задержка развития плода
- ❑ маточные кровотечения
- ❑ тяжелый гестоз
- ❑ антенатальная смерть
- ❑ предлежание плаценты
- ❑ аллергические реакции





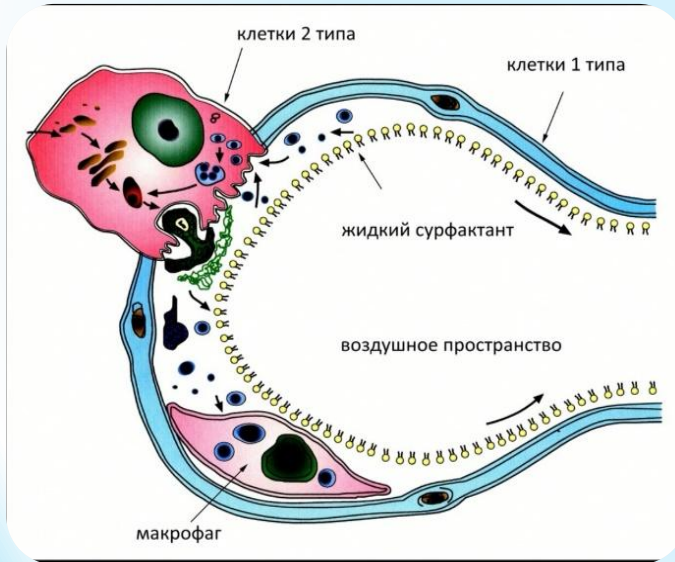
Легочный сурфактант — это поверхностно активное вещество, выстилающее альвеолярное пространство и препятствующее развитию коллапса альвеол в конце выдоха.

Основные этапы метаболизма сурфактанта проходят в эндоплазматическом ретикулуме альвеолоцитов 2-го порядка. Фосфолипиды и апопротеины транспортируются аппаратом Гольджи в ламеллярные тельца, где происходит накопление сурфактанта





В раннем фетальном периоде (12–14 нед гестации) альвеолярные эпителиальные клетки начинают синтезировать фосфолипиды, а с 20–24-й недели гестации ламеллярные тельца определяются в альвеолоцитах II типа, но секреция фосфолипидов в альвеолярное пространство происходит только после 29–30-й нед гестации.



Жизненный цикл сурфактанта

Альвеоло-капиллярная мембрана

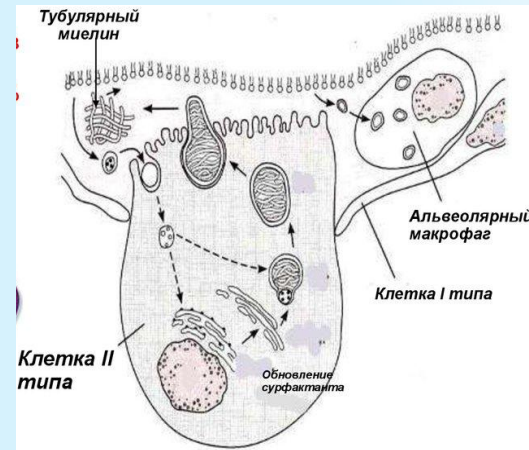
1. Синтез сурфактанта пневмоцитами II типа (ПцII);
2. Депонирование сурфактанта в ПцII в виде ламеллярных телец;
3. Секреция (экзоцитоз) сурфактанта в альвеолы с образованием миеллиновых тяжей в гипофазе;
4. Образование поверхностно-активного монослоя сурфактанта;
5. Реутилизация «отработанного» (окисленного) сурфактанта Пц II типа.
6. Поглощение «отработанного» сурфактанта альвеолярными макрофагами

(электронограмма)



Наибольшая секреторная активность альвеолоцитов II порядка достигается только к 35-й неделе гестации — при нормально протекающей беременности.

Экзоцитоз ламеллярных телец в альвеолярное пространство становится более интенсивным с началом родовой деятельности и поддерживается на этом уровне в течение всего периода постнатальной адаптации.





Сурфактант состоит из комплекса веществ:

- липиды (80–90%)
- белки (10%)
- апопротеины 5%
- углеводы
- ионы



На 80–90% липиды представлены фосфолипидами (фосфатидилхолин и лецитин 70%, фосфатидилглицерол 5–10%, фосфатидилинозитол)

Идентифицированы четыре сурфактант-ассоциированных протеина (апопротеина): SP-A, SP-B, SP-C, SP-D, синтезирующихся эпителиальными клетками дыхательных путей.



- ❑ Апопротеин SP-A играет важную роль в метаболизме сурфактанта, регулирует его секрецию, защищает от бактериальных эндотоксинов, вирусов простого герпеса, гриппа, увеличивает фагоцитарную активность макрофагов и продукцию свободных радикалов кислорода.
- ❑ Апопротеины SP-B и SP-C служат для адсорбции, распространения фосфолипидов в альвеолярном пространстве и формирования тубулярного миелина.
- ❑ Апопротеин SP-D принимает активное участие в защите легких от патогенных микроорганизмов.

Эти четыре белка сурфактанта играют важную роль в увеличении резистентности к альбумину и фибриногену при их пропотевании в альвеолу



РДС — заболевание, клинически проявляющееся тахипноэ, цианозом, втяжением уступчивых мест грудины, крепитирующими хрипами. Эти симптомы развиваются в первые часы жизни, состояние пациента может стать критическим примерно к 3-м суткам жизни. В итоге ребенок страдает от выраженной гипоксии и ацидоза.

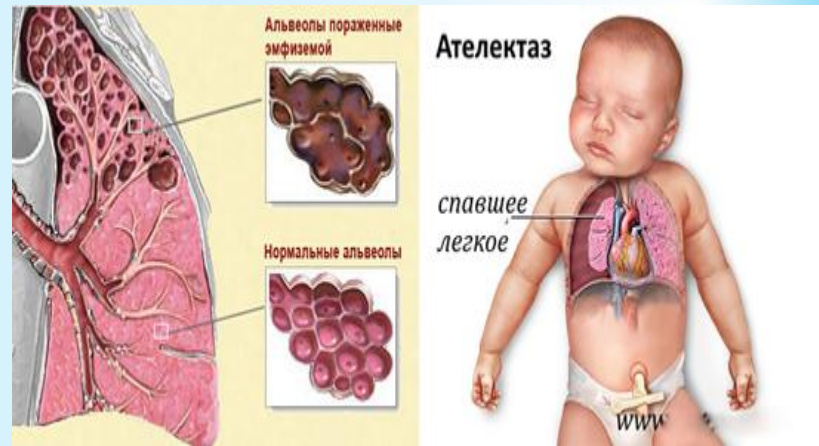




В острой фазе заболевания у ребенка развиваются ателектазы, обусловленные первичным дефицитом сурфактанта.

Недостаточное отрицательное давление на вдохе при самостоятельном дыхании не позволяет расправить спавшиеся альвеолы.

Это приводит к увеличению потребности в концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе, нарастанию дыхательного и метаболического ацидоза.





Применение натурального сурфактанта приводит к клиническому улучшению состояния новорожденного. Более предпочтительным является использование **куросуфа** с профилактической целью, однако и многократное введение препарата является эффективным.

Название препарата	Источник сурфактанта	Химический состав
Искусственные сурфактанты		
ALEC	Синтетический	Дипальмитоилфосфатидилхолин, ненасыщенный фосфатилглицерол
Exosurf	Синтетический	Дипальмитоилфосфатидилхолин, гексадеканол, тилоксапол
	Сурфактант, полученный из амниотических вод	Липиды сурфактанта, SP-A, SP-B, SP-C
Натуральные сурфактанты животного происхождения		
Alveofact	Экстракт липидов из лаважа бычьих легких	Липиды сурфактанта, SP-B, SP-C
bLES	Экстракт липидов из бычьих легких	Липиды сурфактанта, SP-B, SP-C
Curosurf	Экстракт липидов из легких свиньи, очищенных методом хроматографии	Фосфолипиды сурфактанта (фосфатидилхолин), SP-B, SP-C
Survanta	Экстракт липидов из сурфактанта бычьих легких с добавлением синтетических липидов	Липиды сурфактанта, дипальмитоилфосфатидилхолин, пальмитиновая кислота

Раннее введение сурфактанта : уменьшает длительность механической вентиляции и оксигенотерапии, снижает смертность. Многократное введение: повышает выживаемость в течение первых 28 суток.

Введение препарата в течение первых 30 мин жизни считается профилактическим.



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» 2018 года

Группа 8.1. Кортикостероиды для системного применения для профилактики респираторного дистресс-синдрома (далее – РДС) у плода

Дексаметазон

Раствор для инъекций 4 мг/мл в ампулах по 1 мл и 2 мл. Внутримышечно по 4 мг через 8 часов двое суток, курсовая доза — 24 мг (за двое суток).

Срок проведения профилактики РДС: 26-35 6/7 недель. Оптимальным является вариант, когда между последним введением ЛС и рождением плода проходит более 24 часов. Рождение плода на фоне введения глюкокортикоидов утяжеляет РДС. Повторный курс профилактики РДС возможен через 7 дней при сохранении риска преждевременных родов.



Спасибо за
внимание