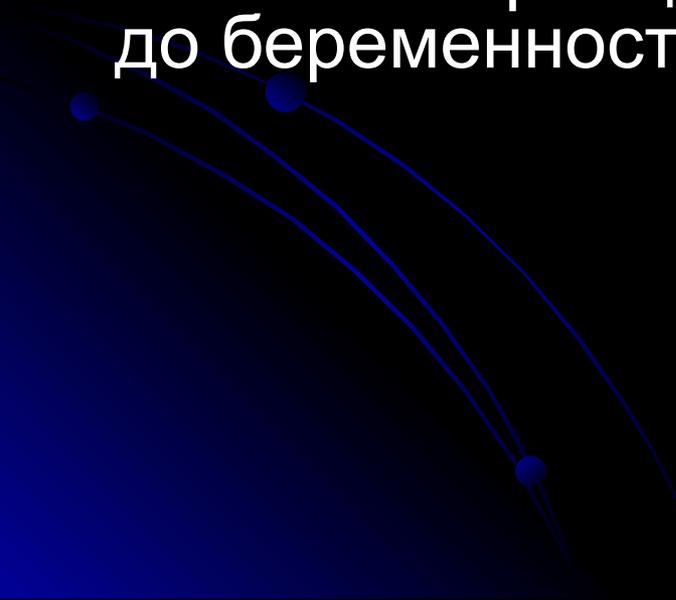


Угроза прерывания беременности.
Препараты выбора. Клиническая
фармакология токолитиков.



Угроза прерывания беременности

В ранние сроки (2—4 недели) самопроизвольные выкидыши более чем в 50% случаев обусловлены хромосомными аномалиями, поэтому не рекомендуется применять гормональные и иммунные методы терапии, когда причина выкидыша не ясна и не проводилось обследования женщины до беременности.



Угроза прерывания в I триместре беременности

При угрозе прерывания в I триместре беременности необходимо срочно выполнить УЗИ для определения жизнеспособности эмбриона, т.к. нередко признаки угрозы появляются уже после его гибели.



Седативная и антистрессовая терапия

Установив, что сердцебиение эмбриона есть, следует назначить пациентке комплексное обследование, а также физический и сексуальный покой, психотерапию, седативные ЛС:

Валерианы корневища с корнями, настойка, внутрь 1,5 мл (30 капель) 3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально или

Пустырника трава, настойка, внутрь 1,5 мл (30 капель) 3 р/сут, длительность терапии определяют индивидуально

±

Диазепам, 0,5% р р, в/м 2 мл при стрессовых ситуациях.

Экспериментальные исследования показали, что магний обладает антистрессовым действием, и у принимающих его больных снижается интенсивность тревоги на 60%, что позволяет использовать препараты магния как базисную терапию всем пациенткам, вне зависимости от патогенетических механизмов привычного невынашивания. Магний при приеме внутрь оказывает не только седативный эффект и нормализует сон, но также снижает тонус матки, улучшает работу кишечника:

Магния лактат/пиридоксин 470 мг (содержит 48 мг магния)/5 мг внутрь 2 табл. 2 р/сут или 1 табл. утром, 1 табл. днем и 2 табл. на ночь, длительно
или

Оротовая кислота, магниевая соль 500 мг (содержит 32,8 мг магния) внутрь 2 табл. 2 р/сут, длительно.

В отсутствие побочных эффектов препараты магния для приема внутрь могут применяться длительно, до ликвидации угрозы прерывания и в процессе всей беременности, для восполнения дефицита магния, который нередко сопровождает беременность.

Препараты магния следует с осторожностью использовать при артериальной гипотонии. Побочным действием пероральных препаратов магния является вздутие кишечника. В случае развития данного осложнения дозу ЛС следует уменьшить до нормализации функции кишечника.

Спазмолитическая терапия

Помимо препаратов магния в I триместре беременности рекомендуется использовать спазмолитические ЛС:

Дротаверин внутрь 40—80 мг 2—3 р/сут, 2—20 сут
или

Папаверин, свечи, ректально 20 мг 2—3 р/сут, 2—20 сут.

При выраженной боли назначают:

Дротаверин в/м 40—80 мг 2—3 р/сут, 2—20 сут.

Длительность применения спазмолитиков определяется клиническими проявлениями угрозы прерывания (боли внизу живота и/или пояснице) от 2—3 дней до 2—3 недель. Противопоказанием к назначению является лишь индивидуальная непереносимость.

Угроза прерывания во II и III триместрах беременности

Спазмолитическая терапия

При угрозе прерывания во II и III триместрах беременности назначают:

Магния сульфат, 25% р р, в/в медленно
или

в/м 5—20 мл 1—2 р/сут, 15—20 сут.

Длительность лечения определяется клинической картиной угрозы прерывания и эффективностью применения ЛС.



Токолитическая терапия

Если угроза прерывания беременности возникает в поздние сроки, применяют ЛС, направленные на снижение сократительной деятельности матки (токолитики), в частности,

β-адреномиметики:

Гексопреналин в/в струйно медленно 10 мкг в 10 мл 0,9% р-ра натрия хлорида, затем 0,3 мкг/мин, длительность лечения определяют индивидуально

или

Сальбутамол в/в капельно 5 мг в 500 мл 0,9% р-ра натрия хлорида со скоростью 20—40 капель/мин, длительность лечения определяют индивидуально

или

Фенотерол в/в капельно 0,5 мг в 200 мл 0,9% р-ра натрия хлорида со скоростью 15—20 капель/мин, длительность лечения определяют индивидуально.

Длительность в/в введения токолитиков определяется степенью угрозы прерывания от 2—4 ч до 24 ч. Скорость введения ЛС (капельно или с помощью инфузомата) определяется его переносимостью (необходим контроль АД и ЧСС) и уровнем снижения сократительной деятельности матки. Пульс беременной не должен быть чаще 120 ударов в минуту. В случае положительного эффекта за 20 минут до окончания инфузии начинают пероральное применение β -адреномиметиков:

Гексопреналин внутрь 0,5 мг 8 р/сут, затем 0,5 мг 4—6 р/сут, не менее 2 нед

или

Сальбутамол внутрь 4 мг 3—4 р/сут, не менее 2 нед
или

Фенотерол внутрь 5 мг 4—6 р/сут, не менее 2 нед.

Гексопреналин характеризуется меньшими побочными проявлениями, чем фенотерол. Сальбутамол обладает той же эффективностью, но побочные эффекты выражены в меньшей степени, чем при приеме гексопреналина.

Селективные β_2 -адреномиметики снижают амплитуду схваток и только затем тонус матки, поэтому являются ЛС выбора при лечении угрозы преждевременных родов с 26—27 недель беременности. На более ранних сроках беременности их применение менее эффективно.

Противопоказаниями к назначению β -адреномиметиков являются слабость, тахикардия, тремор, головная боль, тошнота, снижение АД. Эти ЛС проникает к плоду и оказывают тот же эффект: тахикардию, повышение уровня глюкозы в крови. При длительном применении β -адреномиметиков у новорожденных отмечаются проявления, сходные с диабетической фетопатией.

При угрозе прерывания во II и III триместрах беременности применяются также НПВС. Индометацин является ЛС выбора, т.к., являясь ингибитором простагландина, снижает тонус матки:

Индометацин ректально 50—100 мг 1 р/сут, 7—9 сут (суммарная доза не должна превышать 1000 мг). Курс лечения можно повторить, но не ранее чем через 2 недели, т.к. у плода наблюдается кумулятивный эффект.

Индометацин проникает через плаценту, ингибирует синтез простагландина у плода, вызывает сужение артериального протока, однако в суммарной дозе до 1000 мг побочного действия на плод не наблюдается.

Противопоказаниями к приему индометацина являются язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

В случае применения индометацина возможно развитие таких побочных реакций, как головная боль, тошнота, слабость, но они менее выражены, чем при применении β -адреномиметиков.

Кровоостанавливающая терапия

При начавшемся аборте для остановки кровотечения могут использоваться различные кровоостанавливающие ЛС (ингибиторы фибринолиза). Транексамовая кислота обладает антифибринолитическим, противовоспалительным и антиаллергическим действием, не влияет на гемостаз, ее можно использовать в I триместре беременности:

Транексамовая кислота в/в капельно
5—10 мл (250—500 мг) в 200 мл 0,9%
р ра натрия хлорида 1—2 р/сут или
в/м 2 мл (100 мг) 2—3 р/сут,
до остановки кровотечения, затем
внутри 250—500 мг 3 р/сут, 5 сут.

Этамзилат является ангиопротектором, повышает устойчивость капилляров, нормализует их проницаемость, улучшает микроциркуляцию, не обладает гиперкоагуляционными свойствами:

Этамзилат в/в или в/м 250—500 мг 2—3 р/сут, до остановки кровотечения, затем внутрь 250 мг 3 р/сут, 5 сут.

При кровотечении, обусловленном активацией фибринолиза и тромбоцитопенией, назначают аминотетилбензойную

кислоту:

Аминотетилбензойная кислота, 1% р р, в/в 5—10 мл или в/м 10 мл до 3—4 р/сут, до остановки кровотечения.

Использование данного ЛС противопоказано в I триместре беременности и при хронической форме ДВС. Возможны побочные реакции в виде тахикардии, головокружения, колебания АД, диспепсических нарушений.

Аминокапроновая кислота аналогична по действию аминотетилбензойной кислоте, но менее эффективна:

Аминокапроновая кислота в/в капельно 4—5 г в 0,9% р ре хлорида натрия, однократно (при необходимости повторное введение через 4 ч).

Побочные эффекты аминокапроновой кислоты: артериальная гипотония, головокружение, тошнота.

В отсутствие эффекта можно вводить свежезамороженную плазму.

Прерывание беременности

При подтекании околоплодных вод беременность при сроке до 25—26 недель сохранять нецелесообразно. Проводят медикаментозное и/или инструментальное опорожнение матки. При более поздних сроках возможна выжидательная тактика.

Средства, снижающие тонус и сократительную активность миометрия

Токолитическое действие характерно для ЛС многих фармакологических групп (среди них антагонисты кальция, спазмолитики, ингибиторы синтеза простагландинов), однако в настоящее время термин «токолитики» используют лишь в отношении β_2 -адреномиметиков (β_2 -АМ), т.к. они достаточно эффективны и малотоксичны для матери и плода.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Используемые в качестве токолитиков фенотерол, тербуталин, гексопреналин и ритодрин избирательно стимулируют β 2-адренорецепторы (β 2-АР). Эти рецепторы располагаются в основном на постсинаптических мембранах гладких мышц бронхов, сосудов и матки. При стимуляции β 2-АР активируется аденилатциклазная система, увеличивается содержание циклического аденозинмонофосфата, стимулируя работу кальциевого насоса. Внутриклеточная концентрация кальция в миофибриллах понижается, что приводит к расслаблению гладких мышечных клеток.

Это вызывает расширение бронхов, кровеносных сосудов, уменьшение сократительной активности и тонуса миометрия. Уменьшение частоты и интенсивности сокращений матки улучшает маточно плацентарный кровоток, в результате чего возрастает концентрация кислорода в крови плода. Бронхолитическое действие ЛС приводит к купированию бронхоспазмов различной этиологии, увеличению частоты и объема дыхания, улучшению функции мерцательного эпителия бронхов.

Некоторые β_2 -АР расположены пресинаптически на нервных окончаниях. При их стимуляции увеличивается содержание медиатора в синаптической щели, и, следовательно, усиливается его действие на рецепторы постсинаптической мембраны. В сердце такими рецепторами являются β_1 -АР, т.е. β_2 -АМ могут увеличивать частоту сердечных сокращений (ЧСС) и их силу, чему способствует реакция сердца на расслабляющее действие ЛС на сосуды.

β_2 -АМ угнетают дегрануляцию тучных клеток и тем самым уменьшают высвобождение из них гистамина, лейкотриенов C_4 , D_4 , E_4 и факторов хемотаксиса нейтрофилов.

ЛС данной группы могут вызывать повышение уровня глюкозы в плазме крови и снижать уровень калия.

Фармакокинетика

В качестве токолитических средств препараты данной группы применяются внутрь и в/в. ЛС обычно хорошо всасываются из ЖКТ. При п/к введении максимальная концентрация в крови наблюдается в среднем через 30 мин. После в/в введения тербуталина кривая концентрация—время характеризуется фазой быстрого распределения, промежуточной фазой выведения и поздней фазой выведения. Конечный период полувыведения после многократного применения составляет 16—20 ч. При приеме с пищей биодоступность уменьшается на 14—15%. Период полувыведения сальбутамола составляет 2—7 ч, а фенотерола — 22 мин.

Бронхорасширяющее действие при ингаляционном введении наступает через 5—10 мин, длительность действия от нескольких часов до полусуток. ЛС этой группы с разной интенсивностью проходят через биологические барьеры, однако необходимо всегда учитывать возможность проникновения через плацентарный барьер и вероятность влияния ЛС на плод.

ЛС группы подвергаются интенсивному метаболизму в печени, у них отмечается эффект первого прохождения. Метаболиты в виде неактивных сульфатных конъюгатов выводятся с мочой, желчью, грудным молоком.

Место в терапии

β 2-АМ назначают главным образом при преждевременной родовой деятельности (при этом ЛС данной группы могут задержать роды по крайней мере на 48 ч), для профилактики преждевременных родов, при угрозе самопроизвольного выкидыша (после 16 недель), при дискоординированной родовой деятельности, плацентарной недостаточности, гипертонусе матки. Некоторые ЛС применяют при первичной дисменорее.

По другим показаниям β 2-АМ используют для профилактики и купирования бронхоспазма различной этиологии. Отдельные ЛС эффективны при острой сердечной недостаточности, фиброзе цистите.

Побочные эффекты и предостережения

При применении β 2-АМ отмечают тошноту, снижение АД, тахикардию. Возможно появление тремора, головной боли, головокружения, беспокойства, слабости, нарушение сна.

При передозировке выраженность перечисленных эффектов нарастает, появляются судороги, потливость, аритмии, артериальная гипотония, рвота, гипергликемия, сменяющаяся гипогликемией, нарушение сознания и т.д. Для лечения используют промывание желудка, активированный уголь и симптоматическую терапию.

Так как β 2-АМ могут отрицательно влиять на сердечно-сосудистую систему матери и/или плода, рекомендуется проводить контроль за АД и ЧСС пациентки и ЧСС плода. Для устранения побочных эффектов β 2 -АМ можно комбинировать с финоптином (антагонисты кальция), который не только снимает побочные действия, но и сам подавляет сократительную активность матки.

Противопоказания

β 2-АМ противопоказаны при гиперчувствительности, в т.ч. к сульфитам, при сердечно-сосудистых заболеваниях матери, нарушениях сердечного ритма и аномалиях развития плода, в I триместре беременности, при преждевременной отслойке плаценты (нормально или низко расположенной), кровянистых выделениях или кровотечениях при предлежании плаценты, преэклампсии, эклампсии, а также при тяжелых заболеваниях печени и почек, гипокалиемии, закрытоугольной глаукоме, сахарном диабете, гипертиреозе, феохромоцитоме.

ЛС данной группы не рекомендуют назначать во время лактации.