

Науково-методичні основи викладання фармакології лікарських засобів, що впливають на тонус та скоротливу активність міометрія, студентам медичних факультетів

О.В. Шумейко, к.мед.н., доцент кафедри фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ,

О.В. Матвєєва, к.мед.н., директор Департаменту післяреєстраційного нагляду ДП «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ,

С.Є. Савченко, д.мед.н., професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, Український державний інститут репродуктології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Для виконання першочергових завдань, які визначені передумовами входження України до єдиного Європейського простору вищої освіти, а також наказами Міністерства освіти і науки стосовно впровадження кредитно-модульної системи організації навчального процесу у вищих навчальних закладах України, в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця, починаючи з 2005-2006 навчального року, відбувалося поступове запровадження кредитно-модульної системи навчання. Невід'ємною умовою кредитно-модульного навчання у вищій школі є інтенсифікація навчального часу студентів. Метою цього є отримання ними знань, вмінь та навичок на якісному рівні, що відповідає вимогам Європейської кредитно-трансферної системи¹, сучасним умовам інтеграції медицини України у Європейський простір.

Навчальний процес у медичному університеті – це система організаційних і дидактичних заходів, спрямованих на реалізацію змісту освіти на належному освітньому або кваліфікаційному рівні відповідно до державних стандартів освіти [8]. Навчальний процес базується на принципах науковості, гуманізму, демократизму, послідовності та багатоступеневій системі вищої освіти.

Підготовка студентів на кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету базується на принципах забезпечення методичної та інформаційної організації навчального процесу з елементами самостійної роботи, а також на впровадженні нових ефективних форм контролю знань/умінь. Для поточного контролю знань та підготовки студентів до здачі ліцензійного іспиту «Крок-1» розроблено базу з тестових завдань для медичних факультетів. Оригінальні лекції студентам читаються з використанням мультимедійних технологій. Розроблені методичні рекомендації для практичних занять, підручники для підготовки до практичних занять та модулів на усіх факультетах.

Проблема охорони здоров'я матері і дитини розглядається як важлива складова охорони здоров'я, що має першорядне значення для формування здорового покоління людей раннього періоду їхнього життя. Демографічне та соціально-економічне значення цієї проблеми зумовлено невисоким рівнем народжуваності, низькими темпами приросту населення, а також негативним впливом низки факторів на репродуктивну функцію жінок [1].

95% вагітних жінок в Україні мають проблеми зі здоров'ям. Для поліпшення ситуації було прийнято Державну програму «Репродуктивне здоров'я нації», яка діятиме до 2015 року і головною метою

¹Європейська кредитно-трансферна система (з англ. European Credit Transfer System, ECTS) – це система, що створена для забезпечення єдиної міждержавної процедури виміру й порівняння між закладами освіти результатів навчання студентів, їхнього академічного визнання. Вона розроблена для забезпечення мобільності студентів, спрощує розуміння і порівняння навчальних програм та навчальних досягнень студентів як між вітчизняними, так і між іноземними навчальними закладами. Система ECTS заснована на оцінюванні всіх видів роботи студента, необхідних для досягнення цілей, зазначених у навчальній програмі: відвідування лекцій, підготовка і участь у семінарах і практичних заняттях, самостійна робота, складання іспитів, проходження стажування, підготовка та захист магістерських робіт тощо.

якої є зниження материнської смертності принаймні до середньоєвропейського рівня – 11 випадків на 100 тисяч [4].

За статистичними даними в Україні серед лікарських засобів (ЛЗ), що впливають на тонус та скоротливу активність міометрія, особливе місце посідають препарати для зупинки маткових кровотеч (препарати споришу, окситоцин, простагландини та інші). За допомогою фармакологічних чинників можна регулювати пологову діяльність (при уповільненій пологової діяльності чи, навпаки, при стрімких пологах або надмірних, дуже болючих переймах), запобігати викидню і передчасним пологам. Фармакологічна регуляція скоротливої функції міометрія базується на застосуванні ендогенних речовин чи ЛЗ, які видозмінюють нейрогенні чи гуморальні впливи на матку.

Таким чином, проблема адекватного фармакотерапевтичного впливу перетворилася із медичної на медико-соціальну. Тому виникає необхідність більш ґрунтовно викладати студентам фармакологію та клінічну фармакологію ЛЗ, що впливають на тонус та скоротливу активність міометрія.

Матеріали і методи дослідження

Проаналізовано підручники з фармакології, що видані в Україні, Росії та інших країнах, а також зміст посібників, монографій, практичних рекомендацій, журнальних статей, де висвітлюються питання фармакотерапевтичного впливу на тонус та скоротливу активність міометрія [8-10]. Проведено аналіз програм із фармакології для студентів медичних факультетів, затверджених МОЗ України. Проаналізовано тестові завдання «Крок-1» із метою роз'яснення студентам основних положень закладених у них завдань із проблем діагностики і лікування гінекологічних захворювань та акушерських станів.

Результати досліджень та їх обговорення

У лекціях і на практичних заняттях для розуміння студентами особливостей фармакологічної корекції скоротливої активності міометрія доцільно більш ґрунтовно викладати особливості призначення ЛЗ із урахуванням, з одного боку, клінічного стану жінки, а саме тяжкості захворювання, загрози виникнення маткових кровотеч, передчасних пологів, вагітності, тяжкості клімактеричних порушень, а з другого – одночасного застосування інших ЛЗ. Особливу увагу необхідно приділяти протипоказанням до призначення засобів вагітним та жінкам, які годують грудьми, побічними реакціям (ПР) на ЛЗ. Студенти повинні вміти надавати допомогу при невідкладному стані – загрозі викидня, матковій кровотечі. Студенти уже 3-го курсу, з урахуванням знань патологічної фізіології і патологічної анатомії, повинні засвоїти, що розвиток ускладнень під час вагітності та в післяпологовому періоді може стати загрозою для життя як жінки, так і дитини.

Згідно з програмою із фармакології практичне заняття «Засоби, що впливають на тонус та скоротливу активність міометрія» передбачає організацію викладачем детального розгляду студентами окремих тео-

ретичних положень за темою та формування вмінь і навичок, їх практичного застосування шляхом індивідуального виконання студентом відповідно сформульованих завдань.

Препарати, що впливають на тонус і скоротливу діяльність матки (маткові засоби) – це ЛЗ, що вибірково діють на міометрій. До цієї групи ЛЗ належать препарати, що сприяють збереженню вагітності, збільшують силу і частоту ритмічних скорочень матки під час пологів, зупиняють маткові кровотечі, прискорюють зворотний розвиток (інволюцію) цього органа після пологів чи викидня.

Фармакологічна корекція порушень скоротливої функції міометрія базується насамперед на використанні тих ЛЗ, що відповідним чином впливають на нейрогуморальні (гормональні) механізми регуляції цієї функції [5, 7].

Стимулюють моторику міометрія жіночі статеві гормони (естрогени), гормон задньої частки гіпофіза (окситоцин) і деякі типи простагландинів, зокрема E_2 і F_{2a} , а пригнічує її гормон жовтого тіла – прогестерон. Оскільки в міометрії знаходяться М-холінорецептори, α - і β -адренорецептори, на тонус і скоротливу активність матки впливають й інші ЛЗ. Так, М-холіноміметичні і α -адреноміметичні засоби стимулюють її, а β_2 -адреноміметики – пригнічують. Окрему групу становлять препарати, що знижують тонус шийки матки під час пологів (атропіну сульфат, простагландини).

Враховуючи ці аргументи, виокремлюють три групи маткових ЛЗ [7, 9-11]:

- *Препарати, що стимулюють мускулатуру матки* (окситоцин, пітуїтрин, гіфотоцин, простагландини, препарати маткових ріжків тощо). За характером стимулювального впливу на матку і практичного застосування їх поділяють на дві підгрупи:

- препарати, що активізують ритмічні скорочення міометрія (окситоцин, пітуїтрин, гіфотоцин, простагландини та ін.); їх призначають при слабкій пологовій діяльності, переносеній вагітності, внутрішньоутробній загибелі плода, для стимуляції пологової діяльності.

- препарати, що стимулюють тонічні (спастичні, тетанічні) скорочення матки (препарати маткових ріжків тощо). Їх використовують для зупинки післяпологових та інших маткових кровотеч. При недостатньому скороченні мускулатури матки кровотеча не припиняється, тому в таких випадках призначають препарати, що сприяють спастичному скороченню матки.

- *Препарати, що знижують тонус і скоротливу здатність матки* (токолітики – партусистен, сальбутамол та ін.). Їх застосовують при надмірній пологовій діяльності, яка може призвести до стрімких пологів, а при наявності перешкод для нормального розродження – до розриву матки. Вони призначаються також при появі ознак передчасних пологів.

- *Препарати, що знижують тонус шийки матки* (атропіну сульфат, простагландини).

Одним із препаратів зі стимулювальною дією на скорочення матки є **окситоцин** – синтетичний препарат, пептид із 9 амінокислот, ідентичний гормону задньої частки гіпофіза. При пероральному застосуванні швидко інактивується, у крові не зв'язується з білками і метаболізується в печінці та нирках. Період напіввиведення не перевищує 5 хв. Рациональний спосіб застосування – тривале краплинне введення у вену.

Препарат стимулює ритмічні скорочення матки, сприяючи пологовій діяльності. Це пов'язано зі збільшенням проникності мембран клітин міометрія для іонів K^+ і посиленням їхньої збудливості. Окситоцин посилює секрецію молока за рахунок стимуляції синтезу лактогенного гормону передньої частки гіпофіза і скорочення гладкої мускулатури молочних протоків, сприяючи просуванню молока по субареолярним каналам [10, 11].

Застосовують окситоцин для стимуляції пологової діяльності, при гіпотонічних маткових кровотечах, ускладненій вагітності, неповному викидні (для штучної стимуляції).

Для стимуляції пологової діяльності 1 мл окситоцину розводять у 500 мл стерильного 5% розчину глюкози і вводять у вену краплинно: спочатку по 5-8 крапель за 1 хв, поступово збільшуючи швидкість введення до встановлення енергійної пологової діяльності, але не більше 40 крапель за 1 хв упродовж усього пологового періоду. Підвищення чутливості матки до окситоцину досягають попереднім введенням естрогенних препаратів [12].

Антагоністами окситоцину в його стимулювальній дії на матку є β -адреноміметики, магнію сульфат, інгаляційні засоби для наркозу.

Для профілактики і зупинки гіпотонічних маткових кровотеч окситоцин вводять одразу після відходження плаценти в дозі 3-5 ОД у м'язи або в шийку матки, за необхідності – ще 2-3 рази на день протягом 2-3 днів. Надалі введення препарату є недоцільним, оскільки чутливість матки до окситоцину зберігається лише кілька днів після пологів.

Щодо ПР, то окситоцин може спричинити виникнення реакцій гіперчутливості. При передозуванні окситоцину можуть спостерігатися тахікардія, аритмія, нудота, блювання, гіпертонус матки, її розрив, асфіксія і загибель плода. Протипоказано застосовувати окситоцин при невідповідності розмірів таза і плода, при поперечному і косому його положеннях, наявності рубців на матці після кесаревого розтину.

Аналогом окситоцину є **дезаміноокситоцин**. За здатністю стимулювати міометрій він у 2 рази перевищує окситоцин. Оскільки цей препарат добре всмоктується слизовою оболонкою порожнини рота і не інактивується ферментами слини, він використовується трансбукально (за щоку) по 1 таблетці кожні 30 хв (до 10 таблеток) при слабкості пологової діяльності, для прискорення інволюції матки і для стимуляції лактації.

Гіфотоцин – очищений екстракт задньої частки гіпофіза крупної рогатої худоби, що переважно містить окситоцин. У порівнянні з пітуїтрином містить менше

вазопресину. Показання до застосування ті самі, що й для окситоцину. Для стимуляції пологової діяльності в першому періоді пологів вводять у м'язи по 0,2-0,4 мл через кожні 30 хв (4-6 разів на день), а в другому – в м'язи до 1 мл або у вену краплинно (в 500 мл 5% розчину глюкози) чи повільно (в 40 мл 40% її розчину).

До ЛЗ, що стимулюють діяльність матки, належать **простагландини**. Простагландини груп Е і F мають потужний стимулювальний вплив на міометрій як невагітної матки, так і в будь-який термін вагітності. Практичного значення в акушерсько-гінекологічній практиці набули простагландини F_{2a} (динопрост) і E_2 (динопростон).

Динопрост (простагландин F_{2a}) – основний представник простагландинів – стимулятор пологової діяльності. Застосовують тільки в умовах стаціонару. Препарат впливає на матку, серцево-судинну систему, легені, шлунково-кишковий тракт. Зокрема він стимулює моторну діяльність міометрія, підвищує тонус бронхіальних м'язів, особливо у хворих на бронхіальну астму, звужує легеневі судини. Препарат збільшує серцевий викид, нормалізує ритм серця, збільшує проникність кровоносних судин. Однак у дозах, які стимулюють міометрій, підвищення артеріального тиску (АТ) не спостерігається.

Як стимулятор скоротливої діяльності матки динопрост застосовують для стимуляції моторики матки в будь-який термін вагітності та для проведення штучного аборту. Для стимуляції пологової діяльності препарат вводять у вену краплинно в дозі 0,005 г, попередньо розчинивши вміст ампули у 500 мл 5% розчину глюкози або 0,9% розчину натрію хлориду. Починають інфузію з 10-15 крапель за 1 хв, збільшуючи кожні 10-20 хв кількість крапель на 4-5 до появи регулярних ритмічних скорочень матки, але не більше 40 крапель/хв. Інтравагінально вводять по 0,005 г кожні 2 год.

Для переривання вагітності за медичними показаннями динопрост вводять в дозі 0,04 г одноразово екстраамніоноально в термін до 15 тижнів вагітності, а після 15 тижнів – інтраамніоноально. Ефект досягається протягом 20 год.

Динопростон також використовується як стимулятор пологової діяльності і препарат, який знижує тонус шийки матки.

На відміну від динопросту, він знижує АТ, розширює легеневі судини і бронхи, але, як і динопрост, збільшує проникність кров'яного русла, приводить до компенсаторної тахікардії, стимулює моторику шлунково-кишкового тракту, пригнічує секрецію шлункового соку.

Для стимуляції пологової діяльності динопростон використовують перорально по 1-2 таблетки (0,5-1 мг) щогодини до завершення пологів, і внутрішньовенно, за такою самою схемою, як динопрост. Для переривання вагітності препарат вводять у вену (у вигляді розчину 5 мкг/мл) зі швидкістю 0,5 мл за 1 хв протягом 30 хв. Під час вливання, залежно від реакції жінки, доза і тривалість введення збільшується. Препарат можна застосовувати також інтравагінально у вигляді свічок [14].

Простагландини можуть спричиняти нудоту, блювання, пронос, тахікардію, бронхоспазм, а при ін'єкції у вену – флебіт, лихоманку. Може виникнути гостре порушення кровопостачання матки і плаценти.

Ці препарати протипоказані вагітним із рубцями на матці, при звуженому тазі, тяжких захворюваннях серцево-судинної системи, нирок, печінки, кровотворних органів, при глаукомі, при схильності до бронхоспазму. Використання препаратів простагландинів можливе лише в умовах спеціалізованого стаціонару.

Фармакотерапевтичні засоби зі здатністю *пригніченням тону* і *скоротливої активності матки* застосовують при загрозі переривання вагітності, а також при надмірній пологовій діяльності, яка може призвести до пошкодження пологових шляхів. Препарати для припинення передчасної пологової діяльності отримали назву *токолітичних* (від грецьк. tokos – пологи, lysis – припинення).

В останні дві третини вагітності плацентою у значній кількості продукується гормон жовтого тіла, що забезпечує нормальний перебіг вагітності за рахунок гальмування спонтанних скорочень міометрія. Тому при загрозі передчасного переривання вагітності через гормональну недостатність яєчників або плаценти рекомендують **прогестерон** – синтетичний гормон жовтого тіла. Його призначають також при аменореї, неплідності. При загрозі викидня (аборту) прогестерон вводять під шкіру або в м'язи по 1 мл 1% олійного розчину щоденно або через день до повного зникнення загрози викидня. При звичному аборті препарат вводять до 4-го місяця вагітності.

Прогестерон, хоча і не є токолітиком в прямому значенні цього слова, все ширше застосовується в протоколах токолітичної терапії передчасних пологів. Тісний зв'язок неадекватної продукції прогестерону з невиношуванням вагітності відомий давно, а використання цього препарату при загрозі переривання вагітності налічує не один десяток років. І лише в останні роки розкриті основні (імунні) механізми здійснення гестагенами їхньої захисної функції щодо плоду. Концентрація прогестерону в крові та екскреція з сечею його основного метаболіту – прегнандіолу починає підвищуватися з моменту овуляції в циклі зачаття і надалі прогресивно збільшуються під час фізіологічної вагітності, досягаючи максимуму на 36-му тижні. Спочатку гормон утворюється в жовтому тілі, а в більш пізні строки вагітності – переважно в плаценті. Близько 30% прогестерону надходить до плоду, причому ця частка може збільшуватися при патології плода (зокрема при стресі, хронічній гіпоксії і гіпотрофії плода). Оскільки плід є імунологічно чужорідним для організму матері, під час вагітності вмикаються досить складні і до кінця не досліджені філогенетичні механізми імуномодуляції, спрямовані на захист плода. При нормальній вагітності фізіологічне збільшення синтезу прогестерону індукує утворення рецепторів як до власне прогестерону, так і до прогестерон-індукованого блокувального фактора (англ. progesterone-induced blocking factor); завдяки цьому гормон бере участь в імунних механізмах захисту ембріона, підтримці і збереженні вагітності.

Після імплантації одночасно зі збільшенням секреції прогестерону відбувається закономірна зміна рівня прогестеронових рецепторів, яка відзначається не тільки в децидуальній тканині, але і в міометрії: концентрація ядерних рецепторів збільшується, а цитозольних – зменшується. Наявність достатнього рівня прогестерону та його рецепторів забезпечує функціонування механізмів, що беруть участь в пригніченні тону матки і її скоротувальної активності. Так, прогестерон знижує синтез простагландинів в матці, а основний метаболіт прогестерону – 5 α -прегнандіол, блокуючи окситоцинові рецептори, знижує чутливість міометрія до окситоцину і простагландину F_{2 α} та кількість α -адренорецепторів. Інгібування останніх відбувається без одночасної їх модифікації, внаслідок чого експресія α -адренорецепторів стає домінуючою. Це дає змогу на фоні застосування прогестерону істотно знижувати дози застосування β_2 -адреноміметиків, що важливо в практичному значенні, тому що дає можливість уникнути характерних для β_2 -адреноміметиків побічних ефектів при збереженні їхніх терапевтичних переваг.

Не менш важливо, що достатні рівні прогестерону забезпечують підтримку відповідної ультраструктурної організації міометрія, запобігаючи формуванню в ньому міжклітинних щільних з'єднань, через які передаються імпульси. Тим самим ускладнюється можливість генералізації скорочення окремих м'язових волокон в скороченні всієї матки у відповідь на різні види її стимуляції. Завдяки своїй антиандрогенній активності прогестерон здатний захищати плід жіночої статі від андрогенів, що синтезуються в материнському організмі, рівень яких збільшується під час вагітності та істотно перевищує фізіологічні рівні при таких захворюваннях, як синдром полікістозних яєчників, вроджена гіперплазія кори надниркових залоз.

Під час лікування прогестероном можуть з'являтися набряки, підвищуватися АТ. Протипоказане застосування його при гепатитах, раку молочної залози і статевих органів, схильності до тромбозів. При частому використанні прогестерону під час вагітності може спостерігатися вірилізація (надмірне оволосіння) плода жіночої статі [2, 11].

При загрозі передчасних пологів використовують також **β -адреноміметики**. Ефективність їх досить висока. Згідно з сучасними уявленнями, механізм утерорефлексуєвої дії β_2 -адреноміметиків полягає в активації ними ферменту клітинної мембрани аденілатциклази з подальшим утворенням циклічного аденозин-3,5-монофосфату із його попередника – аденозинтрифосфату. Подальша активація кінази та інших ферментів знижує концентрації вільно циркулюючих іонів кальцію в цитозолі, що супроводжується розслабленням м'язової клітини і міометрія загалом. β -Міметики збільшують ток крові через тканини і органи, підвищують перфузійний тиск і знижують опір судин. Дія на серцево-судинну систему проявляється зростанням частоти серцевих скорочень (ЧСС), зменшенням систолічного і діастолічного тиску. Такий кардіотропний ефект необхідно враховувати, і перед введенням β -міметиків обов'язково контролювати рівень АТ і частоту пульсу. Для запобігання побічним серцево-

судинним подіям призначають блокатори кальцієвих каналів (верапаміл [фіноптин, ізоптин]). Дотримання правил застосування β -міметиків, режиму дозування, чіткого контролю за станом серцево-судинної системи дає змогу уникнути серйозних побічних ефектів [8].

До препаратів, що діють на β_2 -адренорецептори, належать ізоксуприн, ділатол, орципреналіну сульфат, тербуталін, ритодрин, партусистен (фенотерол), сальбутамол, гексопреналін (гініпрал).

Незважаючи на спільність механізму дії, β_2 -міметики різняться за ступенем токолітичної активності, що залежить від дози, методів введення препаратів, ендокринних і фізіологічних змін, зумовлених вагітністю. **Ізоксуприн**, знижуючи базальний тонус, амплітуду і частоту скорочень, виражено підвищує адаптаційно-приспосувальні можливості новонародженого при лікуванні внутрішньоутробної асфіксії плода. У 2-3 рази активніший за ізоксуприн препарат **ділатол**.

Орципреналіну сульфат ефективно пригнічує скорочення матки, зменшуючи амплітуду на 70-90%. При дискоординаній пологовій діяльності він знижує внутрішньоматковий тиск, скорочення стають координованими і регулярними.

Токолітичний ефект **гексопреналіну** проявляється у розслабленні мускулатури матки, зменшенні частоти та інтенсивності її скорочень. Препарат пригнічує мимовільні та зумовлені окситоцином пологові перейми, припиняє передчасні перейми (в більшості випадків), що подовжує вагітність до нормального терміну пологів. Під час пологів він нормалізує занадто сильні або нерегульовані перейми, у середніх терапевтичних дозах не впливаючи істотно на ЧСС. Гексопреналін стимулює глікогеноліз.

Партусистен (фенотерол) – активний токолітичний засіб. Розчин готують *ex tempore*, розводячи вміст ампули в 4 мл 5% розчину глюкози. Вводять у вену протягом 2-3 хв при лежачому положенні жінки. Препарат знижує тонус і скоротливу активність міометрія, поліпшує матково-плацентарний кровообіг, має високу спазмолітичну активність і мінімально впливає на серцево-судинну систему. Токолітичний ефект розвивається через 4 хв після введення у вену і продовжується понад 10 хв.

Партусистен показаний при дискоординації пологової діяльності, внутрішньоутробній гіпоксії плода, невідкладних акушерських станах (випадання пуповини, загроза розриву матки тощо), необхідності термінового розслаблення матки перед операцією кесаревого розтину.

Після застосування можливі неспокій, тремор рук, пітливість, запаморочення, нудота, блювання, тахікардія тощо. В таких випадках призначають кисень, діуретики, серцево-судинні засоби. Протипоказаний при захворюваннях серцево-судинної системи, гіпокаліємії, тиреотоксикозі.

Сальбутамол (сальбутол) як β_2 -адреноміметичний засіб проявляє не тільки бронхолітичну дію, але й знижує тонус і скоротливу активність міометрія. У зв'язку з цим він використовується при загро-

зі передчасних пологів. Призначають усередину по 0,004 г кожні 6-8 год.

Токолітичну дію мають також магнію сульфат (при внутрішньому'язовому введенні по 5-10 мл 25% розчину) і спирт етиловий (усередину 50-100 мл 30% розчину). Досвід використання **магнію сульфату** налічує не одне десятиліття. Хоча механізм дії іонів Mg^{2+} на гладкі м'язи остаточно не встановлено, вважається, що вони здатні впливати на процес взаємодії агоністів із рецептором, на іонну проникність плазматичної мембрани міоцитів, модулювати внутрішньоклітинну сигналізацію. Іони Mg^{2+} можуть сповільнювати звільнення Ca^{2+} з внутрішньоклітинного депо, знижуючи тим самим тонус і скоротливу активність міометрія. Збільшення позаклітинної концентрації іонів Mg^{2+} посилює скорочення гладких м'язів міометрія, індукованих окситоцином. Важливим аспектом застосування магнію сульфату в акушерсько-гінекологічній практиці є протисудомна дія препарату, що дає змогу використовувати його для лікування прееклампсії і еклампсії, а також низька ймовірність передозування, яка до того ж легко усувається введенням кальцію глюконату. При загрозі передчасних пологів профілактичне використання магнію сульфату як монотерапії дає менш виражений ефект. Тривалий моніторинг показав, що досить часто після введення препарату відзначається дозозалежне зниження ЧСС плода внаслідок синусової брадикардії. Характер патології та її вираженість залежать не тільки від дози магнію сульфату і тривалості застосування, а й від терміну вагітності, на якому застосовувався препарат. Починаючи з II триместру вагітності, тривалі інфузії можуть пригнічувати функції паразитоподібних залоз плода з подальшим розвитком рахітоподібних станів. В організмі матері після тривалого застосування магнію сульфату відзначаються порушення гомеостазу кальцію: знижується щільність кісткової тканини, розвиваються гіперкальціурія, остеопороз, збільшується час кровотечі, порушується нервово-м'язова передача.

Дослідниками накопичений значний досвід використання в акушерській практиці **блокаторів кальцієвих каналів**, насамперед при захворюваннях, що супроводжуються підвищенням АТ (гіпертонічна хвороба, прееклампсія), а також при загрозі переривання вагітності. Загальним у патогенезі цих захворювань є підвищення тону і скоротливої активності гладких м'язів внаслідок збільшення концентрації в них вільного кальцію (Ca^{2+}), який надходить через рецептор і потенціал-залежні кальцієві канали. Блокування останніх знижує скоротливу активність гладких м'язів судин і міометрія. За силою інгібувального ефекту на матку ці препарати розташували таким чином: нітредипін, нікардипін, ніфедипін, верапаміл, дилтіазем. Найбільш часто вживаним препаратом є **ніфедипін**, який пригнічує спонтанну скоротливу активність міометрія, ефективно і швидко знижує амплітуду і частоту скорочень, а також базальний тонус міометрія. Доведено, що він пригнічує скорочувальну активність міометрія, зумовлену екзогенними простагландінами, що дало змогу з успіхом застосувати препарат для лікування загрози передчасних пологів. Проте вико-

ристання блокаторів кальцієвих каналів як токолітиків при недоношуванні вагітності досить часто супроводжується небажаними ефектами: припливами крові до обличчя, тахікардією та артеріальною гіпотензією. У великих дозах препарати порушують атріовентрикулярну провідність і підвищують ЧСС плода.

В перспективі для токолізу може використовуватися така група препаратів, як *органічні нітросполуки*. Здатність екзогенного оксиду азоту (NO) розслабляти гладком'язові клітини міометрія викликає інтерес до дослідження донорів NO як потенційних токолітичних засобів. Оскільки скорочувальна активність гладком'язових клітин міометрія людини нечутлива до блокаторів синтезу NO, вважають, що можливим джерелом синтезу NO в матці є ендотеліальні клітини судин матки і плаценти, які синтезують їх на тлі підвищення вмісту естрогенів у крові під час вагітності. При доношеній вагітності концентрація його знижується, що сприяє розвитку пологової діяльності. Навпаки, концентрація NO в шийці матки напередодні пологів підвищується за рахунок експресії індукованої NO-синтази, що може бути одним із факторів стимуляції дозрівання шийки матки. В акушерській практиці як донор NO для токолізу застосовують *нітрогліцерин*, використовуючи трансдермальний шлях введення. У жінок із преєклампсією та її поєднанням із загрозою передчасних пологів нітрогліцерин забезпечує значне зниження АТ матері, не змінюючи ЧСС плода і, що особливо важливо, істотно знижує опір кровотоку в системі матково-плацентарної та плодово-плацентарної циркуляції. Слід, однак, відзначити, що повідомлення про ефективність донорів NO і питання щодо їхньої ефективності та безпеки застосування у вагітних потребують подальшого вивчення.

A. Matsuhisa et al. [13] довели, що перспективним токолітичним препаратом для лікування передчасних пологів є *атосибан* – антагоніст окситоцинових рецепторів. Відомо, що щільність окситоцинових рецепторів на мембрані гладком'язових клітин міометрія різко збільшується напередодні пологів, підвищуючи чутливість міометрія до фізіологічних концентрацій окситоцину. Аналогічне збільшення щільності рецепторів відзначається і при передчасних пологах, що вказує на роль окситоцину в розвитку цієї патології. Очевидно, блокування рецепторів окситоцину конкурентним антагоністом окситоцину і вазопресину атосибаном є терапевтичною альтернативою при лікуванні передчасних пологів [8].

Атосибан (трактоцил) є селективним антагоністом рецепторів окситоцину зі специфічною тропністю до рецепторів матки, він зменшує частоту її скорочень і сповільнює скорочувальну діяльність міометрія [14].

При надмірній пологовій діяльності для послаблення і нормалізації пологового акту застосовують *інгалаційні засоби для наркозу*, особливо закис азоту. Використовують також натрію оксибутират.

Для зниження тонуусу шийки матки застосовують атропіну сульфат (по 0,5-1 мл 0,1% розчину під шкіру), а також простагландини (динопростон).

У процесі народження плода і відділення плаценти відокремлюється частина внутрішньої слизової оболонки матки з розривом численних кровоносних судин, що супроводжується кровотечею. Здебільшого вона не буває масивною, тому що тонус гладкої мускулатури матки підвищується, а пучки м'язових волокон стискають кровоносні судини, створюються сприятливі умови для згортання крові. Проте при низькому тонусі матки кровотеча може набути загрозового характеру. У таких випадках для зупинки післяпологової кровотечі необхідне застосування препаратів, які мають здатність зумовлювати значне і тривале *тонічне скорочення мускулатури матки*.

До маткових засобів, які використовують для зупинки кровотеч із матки, а також для прискорення інволюції її в післяпологовому періоді, належать препарати маткових ріжків (ергометрин, ерготамін та ін.), деякі синтетичні речовини (котарніну хлорид), багато рослинних препаратів тощо.

В акушерсько-гінекологічній практиці застосовують *ерготамін* і *ергометрин*, які вже в малих дозах зумовлюють сильне і тривале тетанічне скорочення мускулатури матки, що є результатом прямого впливу на скоротливі елементи міометрія.

На відміну від окситоцину, ці алкалоїди, зокрема ергометрин, приводять до швидких скорочень матки на фоні значного підвищення тонуусу міометрія. У великих дозах настає стійке і тривале тонічне його скорочення. Тому окситоцин застосовують переважно для стимуляції пологів, а ергометрин – для профілактики і корекції післяпологових кровотеч.

Ергометрину малеат – один із найбільш ефективних препаратів маткових ріжків. Застосовують для профілактики і лікування маткових кровотеч у зв'язку з гіпотонією і атонією міометрія після пологів і викиднів, кесаревого розтину. Для цього вміст однієї ампули вводять підшкірно, у м'язи, вену або безпосередньо в стінку матки (після кесаревого розтину) або в шийку матки (після переривання вагітності). Всередину призначають по 1 таблетці 3 рази на добу. Після перорального прийому ергометрину малеату дія настає через 8-10 хв, після введення у вену – через 1 хв, у м'язи – через 2 хв. При наявності профузної маткової кровотечі для отримання швидкого і стабільного ефекту доцільно поєднувати внутрішньовенне введення ергометрину (2,5 мл 0,02% розчину) з окситоцином (5 ОД).

При пологах застосування ергометрину малеату категорично протипоказане, оскільки тетанічне скорочення мускулатури матки може спричинити її розрив, асфіксію і загибель плода через перетискання судин плаценти.

Котарніну хлорид (стиптицин) – синтетичний засіб, що має тонізуючий вплив на мускулатуру внутрішніх органів, особливо матки. Механізм його дії на матку полягає в підвищенні чутливості її функціональних елементів до природних стимуляторів – ацетилхоліну і окситоцину. Призначають усередину по 1 таблетці 3 рази на день при кровотечі, зумовленій фіброміомою, метритом, клімаксом, після абортів.

Крім цих засобів, в акушерсько-гінекологічній практиці застосовують препарати мелатоніну [3, 6] та рослинні препарати, так звані «малі» кровоспинні засоби. Серед них: рідкий екстракт грициків звичайних (*Extr. Bursae pastoris fluidum*), калини (*Extr. Viburni fluidum*), гірчака (*Extr. Polygoni hydropiperis fluidum*), настойка барбарису звичайного (*Tinct. Berberis vulgaris*) тощо. Ці препарати підвищують також згортання крові. Призначають їх по 20-30 крапель 3-4 рази на день.

На кафедрі фармакології та клінічної фармакології створені **методичні розробки для викладачів і методичні вказівки для студентів із підготовки і роботи на практичному занятті**. Практичне заняття включає:

- перевірку початкового рівня знань (вмін, навичок) із фармакології засобів, що впливають на тонус та скоротливу активність міометрія;
- постановку викладачем загальної проблеми порушень скоротливої функції міометрія, зупинки післяпологових кровотеч та її обговорення зі студентами;
- розв'язування завдань на засвоєння матеріалу;
- завдання на самопідготовку.

Оцінки, одержані студентом за практичне заняття, заносяться в асистентський журнал і враховуються при виставленні підсумкової оцінки з цієї навчальної дисципліни.

Практична підготовка студентів є обов'язковим компонентом освітньо-професійної програми для здобуття кваліфікаційного рівня і має на меті набуття студентом професійних навичок та вмінь. Вона проводиться на практичних заняттях і надалі на клінічних кафедрах університету.

Робота студента з навчально-методичною літературою – це не лише необхідна умова підготовки його як спеціаліста, а й важлива передумова формування його світогляду, загальноосвітнього і культурного рівня, морального виховання.

За сучасних умов діяльності вищої школи, коли одним із важливих показників її ефективності має стати самостійна робота студентів, роль книги, особливо підручників, постійно зростає. Сутність змін навчальної літератури полягає в тому, що вона все більшою мірою виконує навчальні функції викладача. Із пасивного носія інформації книга перетворюється на активну дидактичну систему, яка має надати студентам можливість для самоконтролю, сприяти розвитку творчого мислення, оволодінню знаннями.

Методичні рекомендації для студентів спрямовані, головним чином, на організацію та керівництво їхньою самостійною позааудиторною роботою з підготовки до практичних, лабораторних та семінарських занять. Вони повинні забезпечити послідовну діяльність студента в умовах, наближених до реальних.

Самостійна робота студента забезпечується системою навчально-методичних засобів, передбачених для вивчення конкретної навчальної дисципліни, а саме: підручником; навчальними та методичними рекомендаціями тощо.

Оцінювання – один із завершальних етапів навчальної діяльності студента та визначення успішності навчання. Процедура та методика оцінювання сут-

тєво впливають на остаточні результати, на можливість аналізу та статистичну достовірність оцінок. При оцінюванні дається перевага стандартизованим методам: тестуванню, структурованим письмовим роботам, структурованому за процедурою контролю практичних навичок – виписування рецептів, визначення механізму дії засобів, що впливають на тонус та скоротливу активність міометрія, групової належності і показань до призначення препаратів. Необхідно оцінювати рівень сформованості вмінь та навичок, що визначені в Освітньо-кваліфікаційній характеристиці лікаря (ОКХ) та відображені навчальною програмою відповідної навчальної дисципліни.

Висновки

Організація навчального процесу базується на Законі України «Про освіту», державних стандартах освіти, інших актах законодавства України з питань освіти. Аналіз досліджень із фармакодинаміки та фармакокінетики засобів, що впливають на тонус та скоротливу активність міометрія, свідчить, що цей розділ має суттєве значення для розуміння студентами патогенезу порушень скоротливої функції міометрія та розробки ефективної й раціональної фармакотерапії. Наукові праці вчених різних країн заклали основи фармакотерапії порушень скоротливої функції міометрія, обґрунтували необхідність своєчасної діагностики і лікування.

Висвітлення студентам на лекціях та практичних заняттях основних понять щодо запобігання передчасним пологам, зупинки маткових кровотеч, прискорення інволюції матки сприятиме ґрунтовному засвоєнню ними теоретичної бази для вивчення гінекології та інших клінічних дисциплін.

Література

1. Бароян Р.Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов: Практическое руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 1997. – 224 с.
2. Блаттнер Р., Классен Х., Денерт Х., Деринг Х. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц: Пер. с англ. – М.: Мир, 1983. – 208 с.
3. Быстрова М.В., Савчук И.В. Особенности действия мелатонина на моделях гиперстимуляции миометрия // Научно-технический процесс в медицине: Тез. докл. обл. научн.-практ. конф. молодых ученых-медиков (Харьков, 23-24 сент. 1987 г.). – Харьков, 1987. – С. 150.
4. Венцківський Б.М., Жабіцька Л.А. Особливості патогенезу невиношування вагітності в терміні 22-28 тижнів // Вісник наук. досліджень. – 2006. – № 2. – С. 41-44.
5. Доброхотова Ю.Э., Джабава Э.М., Моисеева Н.Б. Угроза преждевременных родов. Новые аспекты и возможности комплексной терапии // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2005. – 5, № 3. – С. 60-61.
6. Дрогозов С.М., Грищенко В.И., Рыженко И.М. и др. К изучению токолитического действия мелатонина // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины: Сб. науч. тр. – Харьков.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М., 2002.
8. Регистр лекарственных средств России. РЛС – энциклопедия лекарств / Под ред. Г.Л. Вышковского. – М., 2003.
9. Мохорт М.А., Герашенко І.В. Оцінка ефективності та безпечності антагоніста окситоцину – атосибану порівняно з бета-агоністами при передчасних пологах // Жіночий лікар. – 2009. – № 1. – С. 12.
10. Чекман І.С., Горчакова Н.О. Удосконалення викладання положень доказової медицини при вивченні фармакології і клінічної фармакології // Медична освіта. – 2008. – № 3. – С. 73-74.
11. Фармакологія: Підручник / І.С. Чекман, Н.О. Горчакова, В.А. Туманов та ін.; За ред. І.С. Чекмана. – К.: Вища шк., 2001. – 598 с.
12. Фармакологія. Рецептатура. Практичне заняття: Учеб. для иностр. студентів. І.С. Чекман, Н.А. Горчакова, П.А. Галенко-Ярошевський і др.; Под ред. І.С. Чекмана. – К.: Рада, 2008. – 832 с.
13. Andersen L.F., Lyndrup J., Akerlund M., Melin P. Oxytocin receptor blockade: a new principle in the treatment of preterm labor? *Am J Perinatol* 1989; 6: 196-199.
14. Matsuhisa A.B., Goodwin T.M., Valenzuela G., Silver H., Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Perinatol*. 1996; 13: 143-146.
15. Moutquin J.M., Sherman D., Cohen H., Mohide P.T., Double-blind randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obst Gyn*. 2000; 182: 1191-9.