

Методическая разработка
Кафедра фармакологии ИФМХ
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский
Университет)

**Тема: «Лекарственные средства, влияющие на
фосфорно-кальциевый обмен,
гемопоз и тонус матки»**
(для аудиторной и внеаудиторной работы
студентов III курса лечебного, педиатрического и фармацевтического
факультетов)

Составитель:

доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет), к.м.н. Е.В. Калинина
доцент кафедры фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России (Пироговский Университет), к.м.н. С.Е. Милешина

2024 г

Глава 1

Лекарственные средства, влияющие на фосфорно-кальцевый обмен

Кальций и фосфор являются основными составляющими костной ткани. Главными регуляторами фосфорно-кальцевого обмена являются паратиреоидный гормон и витамин D. Также в фосфорно-кальцевом обмене участвуют кальцитонин, половые гормоны, глюкокортикоиды, соматотропин и другие гормоны.

Одним из самых распространенных заболеваний у взрослых, связанных с нарушением обмена кальция и фосфора, является остеопороз, а у детей — рахит.

Остеопороз — хронически прогрессирующее метаболическое заболевание скелета или синдром, проявляющийся при других заболеваниях, характеризующийся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и усилением ее хрупкости по причине преобладания процессов катаболизма над процессами костеобразования и, как следствие, переломам при минимальной травме.

Рахит — заболевание детей раннего возраста, при котором, нарушается костеобразование и минерализация костной ткани в период интенсивного роста. Также может встречаться и в старших возрастных группах, что тесно связано с регионом проживания, уровнем инсоляции и ритмом жизни. Помимо костных изменений, включающих деформацию грудной клетки, ключиц, запястий, изменение формы головы и голени, позднее прорезывание зубов, склонность к кариесу, наблюдаются также изменения в функционировании нервной системы в виде повышенной раздражительности, повышения судорожной активности головного мозга, снижения мышечного тонуса, а также вегетативные расстройства: потливость, учащение позывов к мочеиспусканию, запоры и нарушение переваривания пищи. Есть множество причин дефицита витамина D, лидирующими являются недостаточное поступление с пищей или проблемы его усвоения, конверсия в активную форму.

Костная ткань находится в состоянии постоянного изменения, при этом в ней одновременно происходят два противоположных процесса: костеобразование и костная резорбция.

Для осуществления костеобразования необходим кальций. За сутки из кишечника всасывается около 1г кальция, и только третья часть этого количества усваивается организмом. Потери организма с мочой и калом составляют также примерно 1 г. В межклеточной жидкости содержится также около 1г кальция. Значит, за одни сутки полностью обновляется весь внеклеточный кальций организма. У взрослого здорового человека в возрасте до 40 лет все процессы минерализации и резорбции костной ткани находятся в равновесии. У детей до окончательного окостенения наблюдается положительный кальцевый баланс. После 40-летнего возраста - отрицательный баланс кальция.

Ремоделирование костной ткани зависит от состояния фосфорно-кальцевого обмена. В этом процессе принимают участие гормоны: паратгормон, кальцитонин, половые гормоны, глюкокортикоиды, а также витамины.

Так, паратиреоидный гормон повышает содержание сывороточного кальция и за счет активации функции остеокластов усиливает процессы резорбции, проявляющиеся разрушением минеральной и белковой матрицы кости.

Кальцитонин действует противоположным образом: он ингибирует остеокласт-опосредованную резорбцию кости.

Кортизол тормозит всасывание кальция в кишечнике, увеличивает синтез и секрецию паратиреоидного гормона.

Половые гормоны способствуют синтезу костных белков. Резкое снижение синтеза половых гормонов приводит к резкому усилению активности остеокластов с последующим развитием остеопороза.

В регуляции обмена костной ткани участвуют также витамины. Ретинол оказывает воздействие на остеобласты. Так при дефиците ретинола тормозится синтез глюкозаминогликанов, нарушается остеогенез и рост костей, что проявляется их утолщением и изменением формы. А избыток ретинола вызывает ускоренное закрытие эпифизарных хрящевых пластинок и замедление роста кости в длину.

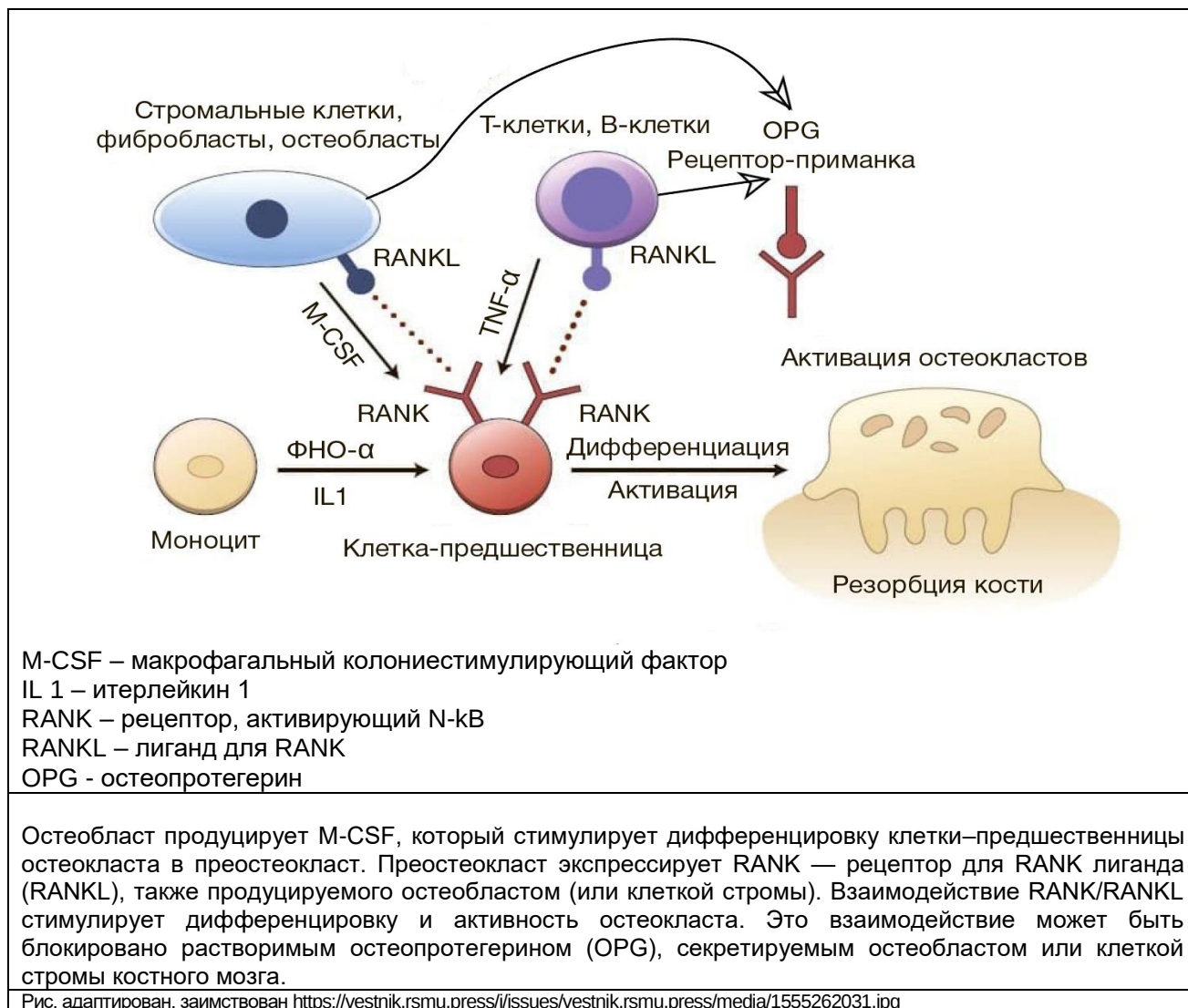
Аскорбиновая кислота является коферментом многих ферментных реакций, осуществляющих синтез белка и гликозаминогликанов в костях, и ее недостаточность проявляется в замедлении роста костей и заживлении переломов.

Витамин D - стимулирует минерализацию на уровне транскрипции, усиливая экспрессию остеокальцина. Активный витамин D₃ увеличивает всасывание кальция в кишечнике и повышает

усвоение кальция костной тканью, усиливает действие паратиреоидного гормона в костной ткани и почках.

Все эффекты на состояние метаболизма костной ткани реализуются через основные регуляторные системы остеобластогенеза и остеокластогенеза (RANKL/RANK/OPG).

Рис. 1.1. Остеокластогенез (RANK/RANKL/OPG-система)



Для лечения остеопороза используют:

I. Лекарственные средства антирезорбтивного действия:

1. Бисфосфонаты (алендроновая кислота)
2. Моноклональное антитело (деносумаб)

II. Лекарственные средства анаболического действия:

1. Аналог паратиреоидного гормона (терипаратид)

III. Другие препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей:

1. Препараты кальция
2. Витамин D (колекальциферол (D3), эргокальциферол (D2)) и активные метаболиты (кальцитриол, альфакальцидол)

Выбор терапии зависит от степени тяжести остеопороза. Основными препаратами для лечения остеопороза являются лекарственные средства с антирезорбтивным действием, направленные на подавление активности остеокластов. Преимущество в антирезорбтивной терапии отдается бисфосфанатам. Деносумаб применяется при более выраженном остеопорозе. При неэффективности антирезорбтивной терапии рекомендован перевод пациента на анаболическую терапию терипаратидом, направленную на остеогенез.

У пациентов с впервые выявленным тяжелым остеопорозом наиболее предпочтительно начинать лечение с анаболической терапии. По окончании лечения терипаратидом обязателен перевод пациента на антирезорбтивную терапию в связи с тем, что препарат не способен накапливаться в костной ткани.

Все препараты для лечения остеопороза рекомендуется назначать в сочетании с препаратами кальция и витамина D (колекальциферол).

Таблица 1-1. Лекарственные препараты, влияющие на фосфорно-кальцевый обмен

Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты
Витамин D (колекальциферол)	• связывается с рецептором к витамину D, активируя транскрипцию генов • ↑ абсорбции кальция и фосфатов в кишечнике • ↑ реабсорбции кальция и фосфатов почками • ↑ минерализации костей	• гиперкальциемия, гиперкальциурия • нарушения со стороны ЖКТ • гипervитаминоз D
Препараты кальция	• восполнение кальция в организме	• реакции гиперчувствительности • при в/в введении: ощущение жара, потливость, гипотензия, брадикардия, аритмия.
Алендроновая кислота	• ↓ активности остеокластов • ↓ резорбцию костей	• эзофагит, язвы пищевода • скелетно-мышечная боль • остеонекроз челюсти, атипичные переломы бедренной кости
Терипаратид	• ↑ остеобластов • ↑ формирования костной ткани • ↑ абсорбции кальция в кишечнике • ↑ реабсорбции кальция и ↑ экскреции фосфатов почками	• боли в конечностях • тошнота • головная боль, головокружение • реакции в месте инъекции
Деносумаб	• моноклональное антитело к RANKL • препятствует активации рецепторов RANK на поверхности остеокластов и их предшественников (предотвращает связывание RANKL с RANK) • ингибирует созревание, функционирование и выживаемость остеокластов • уменьшает костную резорбцию	• скелетно-мышечные боли и боли в конечностях • остеонекроз челюсти и атипичные переломы бедренной кости • инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей • множественные переломы позвоночника вследствие отмены лечения препаратом

Таблица 1-2. Показания к применению препаратов, влияющих на кальциево-фосфорный обмен

Препараты	Показания
Витамин D (колекальциферол)	•Остеопороз •Профилактика и лечение дефицита витамина D •Профилактика и лечение рахита и рахитоподобных состояний, остеомалации, гипокальциемической тетании, заболевания костей на метаболической основе (гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз)
Препараты кальция	•Лечение и профилактика остеопороза •Гипокальциемия •Остеомалация •Повышенная потребность в кальции
Алендроновая кислота	•Постменопаузальный остеопороз •Остеопороз у мужчин •Глюкокортикоидный остеопороз
Деносумаб	•Постменопаузальный остеопороз и остеопороз у мужчин при повышенном риске переломов •Потеря костной массы у женщин при лечении рака молочной железы ингибиторами ароматазы и у мужчин при раке простаты на фоне гормон-депривационной терапии. •Потеря костной массы при лечении глюкокортикоидами
Терипаратид	•Постменопаузальный остеопороз •Первичный остеопороз или остеопороз на фоне гипогонадизма у мужчин •Остеопороз при длительном применении глюкокортикоидов

Таблица 1-3. Побочные эффекты препаратов, влияющих на кальциево-фосфорный обмен

Препараты	Витамин D	Препараты кальция	Алендроновая кислота	Терипаратид	Деносумаб
Побочные эффекты					
Гиперкальциемия, гиперкальциурия					
Язвы пищевода					
Скелетно-мышечные боли и/или боли в конечностях					
Реакция в месте инъекции					
Реакции при в/в введении					
Остеонекроз челюсти и атипичные переломы бедренной кости					

Вопросы и задания по теме:
«Лекарственные средства, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен»

1. Перечислите группы лекарственных средств, применяемые при нарушении фосфорно-кальциевого обмена.
2. Перечислите механизмы действия витамина D, показания к применению, побочные эффекты.
3. Перечислите механизмы действия терипаратида, показания к применению, побочные эффекты.
4. Перечислите механизм действия деносумаба, показания к применению, побочные эффекты.
5. Какое лекарственное средство относится к бисфосфонатам? Перечислите механизмы его действия, показания к применению, побочные эффекты.
6. Перечислите механизмы действия препаратов кальция, показания к применению, побочные эффекты.
7. Отметьте механизмы действия витамина D:
1) повышение абсорбции кальция и фосфатов в кишечнике; 2) повышение реабсорбции кальция и фосфатов почками; 3) стимуляция остеогенеза; 4) стимуляция глюконеогенеза;
5) снижение реабсорбции кальция и фосфатов почками
8. Отметьте побочные эффекты витамина D:
1) гиперкальциемия; 2) гиперкальциурия; 3) нефротоксичность; 4) миалгия;
5) артериальная гипертензия
9. Отметьте механизм действия алендроновой кислоты:
1) снижение активности остеокластов; 2) стимуляция остеогенеза; 3) повышение реабсорбции кальция почками; 4) повышение абсорбции кальция в кишечнике;
5) стимуляция синтеза паратиреоидного гормона
10. Отметьте побочные эффекты алендроновой кислоты:
1) остеонекроз челюсти; 2) атипичные переломы бедренной кости; 3) мышечные судороги; 4) язвы пищевода; 5) запор
11. Определите лекарственное средство, которое:
является моноклональным антителом /// повышает массу костной ткани /// применяется при остеопорозе /// среди побочных эффектов — скелетно-мышечные боли, инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей, остеонекроз челюсти и атипичные переломы бедренной кости
1) деносумаб; 2) аторвастатин; 3) ралоксифен; 4) аллопуринол; 5) алендроновая кислота
12. Определите лекарственное средство, которое:
повышает абсорбцию кальция в кишечнике и реабсорбцию кальция почками /// повышает экскрецию фосфатов /// стимулирует остеобласты /// применяется при остеопорозе /// одним из побочных эффектов является реакция в месте инъекции.
1) тадалафил; 2) фенофибрат; 3) терипаратид; 4) ралоксифен; 5) кальцитонин
13. Определите лекарственное средство, которое:
снижает активность остеокластов /// применяется при остеопорозе /// в качестве побочных эффектов эзофагит, язвы пищевода, остеонекроз челюсти, атипичные переломы бедренной кости, скелетно-мышечные боли.
1) алендроновая кислота; 2) ралоксифен; 3) фенофибрат; 4) паратиреоидный гормон;
5) кальцитонин

Ситуационные задачи

1. Пациентка 70 лет поступила в травмпункт с жалобами на боль и отек в нижней трети предплечья, а также невозможность движений в лучезапястном суставе. При опросе выяснилось, что пациентка страдает ревматоидным артритом, в связи с чем получает терапию глюкокортикоидами. При рентгенологическом исследовании поставлен диагноз перелома костей предплечья в области лучезапястного сустава, а также остеопороз.

Какие основные препараты можно применить в данном случае?

Каковы их механизмы действия?

Какие побочные эффекты возможны при их назначении?

2. Пациентке 25 лет с ювенильным ревматоидным артритом, получающую комбинированную терапию метотрексатом и метилпреднизолоном с неоднократными переломами в анамнезе была назначена алендроновая кислота.

К какой группе относится данный препарат?

Каков механизм его действия?

Какие побочные эффекты возможны при его применении?

Глава 2

Лекарственные средства, влияющие на гемопоэз

Гемопоэз — это процесс образования, развития и созревания клеток крови. Для гемопоэза необходимы гемопоэтические факторы роста и кофакторы: микроэлементы (железо и медь) и витамины (фолиевая кислота, витамины В₁₂, В₆, В₂, С).

Среди нарушений кроветворения самым частым является анемия — снижение уровня гемоглобина в плазме обычно с одновременным уменьшением количества эритроцитов. Причинами развития могут быть недостаток железа (гипохромная, или микроцитарная, анемия), витамина В₁₂ или фолиевой кислоты (гиперхромная, или макроцитарная, анемия), а также злокачественные опухоли, гемолиз эритроцитов, почечная недостаточность и др.

Реже встречаются лейкопения (снижение количества лейкоцитов в крови) и тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов в крови), а также увеличение количества клеток (основной причиной являются опухоли).

Причиной лейкопении могут быть: аплазия или гипоплазия костного мозга как врожденная, так и приобретенная (чаще всего в результате цитостатической терапии), недостаток кофакторов (фолиевой кислоты, витаминов группы В, меди и т. д.), острые и хронические инфекции, аутоиммунные заболевания и др.

Причины, приводящие к тромбоцитопении, могут быть разделены на следующие группы:

1. Тромбоцитопении, обусловленные снижением продукции тромбоцитов (апластическая анемия, опухоли и их метастазы в костный мозг, химио- или лучевая терапия, прием некоторых медикаментов, дефицит витамина В₁₂ и фолиевой кислоты и др.)
2. Тромбоцитопении, обусловленные повышенным разрушением тромбоцитов или их «потреблением» (иммунологические и неиммунологические: ДВС-синдром, идиопатическая и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и др.).
3. Тромбоцитопении, обусловленные нарушением распределения пулов тромбоцитов (спленомегалия различного генеза).

Таблица 2-1. Классификация лекарственных средств, влияющих на кроветворение

	Группа	Препараты
Стимулирующие кроветворение	Средства, влияющие на эритропоэз	
	Препараты для лечения гипохромной анемии: Для перорального применения: Препараты Fe ²⁺ Препараты Fe ³⁺ Для парентерального применения (препараты Fe ³⁺) *:	Железа сульфат Железа гидроксид полимальтозат Железа гидроксид полимальтозат Железа гидроксид декстран
	Препараты для лечения гиперхромной анемии	Цианокобаламин Фолиевая кислота
	Прочие антианемические препараты	Эпоэтин альфа
	Средства, влияющие на лейкопоэз	
	Стимуляторы лейкопоэза	Филграстим Пэгфилграстим
	Средства, влияющие на тромбопоэз	
	Стимуляторы тромбопоэза	Элтромбопаг
	Цитостатики	См. «Химиотерапевтические препараты»

* Парентерально препараты железа применяют при: тяжелом течении анемии, нарушении всасывания железа (при воспалительных заболеваниях кишечника, язвенной болезни, после резекции желудка или кишечника, при синдроме мальабсорбции), непереносимости препаратов железа для приема внутрь, парентеральном питании, при лечении препаратами эритропоэтина.

Таблица 2-2. Лекарственные средства, стимулирующие эритропоэз

Препараты	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
Препараты железа	Компенсация недостатка железа → ↑ синтеза гемоглобина, миоглобина, железопорфириновых ферментов	Гипохромная анемия	• Боль в эпигастрии, диспепсия • Черный стул • При парентеральном введении: реакции в месте введения, головная боль, головокружение, лихорадка, артралгия, боли в спине, бронхоспазм, крапивница и анафилактические реакции • Передозировка (см. табл.2-3.)
Цианокобаламины	Превращается в метилкобаламин (участвует в метаболизме пуринов и пиримидинов) и 5-дезоксиаденозилкобаламин (кофактор в реакции метаболизма углеводов и липидов)	В ₁₂ -дефицитные состояния, в т.ч. анемия	• Психическое возбуждение, головная боль, головокружение • Кардиалгия, тахикардия • Диарея • Гиперкоагуляция • Нарушение пуринового обмена
Фолиевая кислота	Участие в синтезе нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов	Профилактика и лечение дефицита фолиевой кислоты, в т.ч. гиперхромной анемии	• Аллергические реакции при парентеральном применении
Эпоэтин	↑ эритропоэз	Анемия при ХПН и лечении гематотоксическими препаратами	• Головная боль, судороги • Гипертензия • Тромбозы и тромбозмболии • Диспепсия • Артралгия • Гипертермия • Боль в месте инъекции

Таблица 2-3. Отравление препаратами железа

Механизм	Симптомы отравления	Лечение
• Активация перекисного окисления липидов • Ингибирование ферментов цикла трикарбоновых кислот • Ацидоз	• Тошнота, боли в эпигастрии, рвота и диарея с кровью • Головокружение, слабость, спутанность сознания • Акроцианоз • Ацидоз • Коллапс, судороги, кома, возможен летальный исход	• Промывание желудка • 1% раствором бикарбоната натрия • Введение дефероксамина (образует хелатный комплекс со свободными ионами Fe³⁺ (фероксамин), который элиминируется почками) • Симптоматическая терапия

Таблица 2-4. Лекарственные средства, стимулирующие лейко- и тромбопоэз

Препараты	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
Филграстим	Регуляция образования и выхода нейтрофилов из костного мозга	• Нейтропения • Мобилизация периферических стволовых клеток для ауто- и аллотрансплантации	• Боль в костях, мышцах, остеопороз • Анорексия, диспепсия • Нейтрофилез, лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, увеличение и разрыв селезенки • Респираторный дистресс-синдром • ↑ или ↓ АД, васкулит • Гепатотоксичность • Носовое кровотечение, петехии • Гиперчувствительность
Элтромбопаг	↑ пролиферации и дифференцировки мегакариоцитов	• Тромбоцитопения • Цитопения при апластической анемии	• Фарингит, инфекции мочевыводящих путей • Диспепсия • Гепатотоксичность • Алоpecia, сыпь • Боль в спине, мышцах, суставах, костях

Вопросы и задания по теме: «Лекарственные средства, влияющие на гемопоэз»

1. Перечислите основные группы лекарственных средств, стимулирующих эритропоэз и их представителей, какие механизмы их действия, показания к применению и побочные эффекты.
2. Каковы механизмы и симптомы отравления препаратами железа, каковы меры помощи?
3. Назовите лекарственные средства, стимулирующие эритропоэз, механизмы их действия, показания к применению и побочные эффекты.
4. Назовите лекарственные средства, стимулирующие тромбопоэз, механизмы их действия, показания к применению и побочные эффекты.

Ситуационные задачи

1. Беременная, 30 лет, обратилась к врачу женской консультации с жалобами на слабость, повышенную утомляемость и головокружение. В анализе крови: Hb – 82 г/л, эритроциты – $3,1 \times 10^{12}/л$, МСНС – 250 г/л, лейкоциты – $6 \times 10^9/л$, СОЭ – 30 мм/ч. Установлен диагноз: «Беременность 20 недель, железодефицитная анемия беременных».

Какие препараты можно назначить пациентке?

Каков механизм их действия?

Какие побочные эффекты возможны при их применении?

2. В отделение реанимации доставлен мальчик 5 лет. Жалобы на боли в животе, тошноту, рвоту, понос с кровью. В беседе с родителями выяснилось, что ребенок, играя с сестрой «в поликлинику» принял несколько таблеток препарата железа. Вызвана бригада скорой помощи, ребенок госпитализирован. Объективно: кожа бледная с цианотичным оттенком, дыхание учащено, АД понижено, отмечают вялость, сонливость. Состояние расценивается как тяжелое.

Какой препарат показан в данном случае?

Каков механизм его действия?

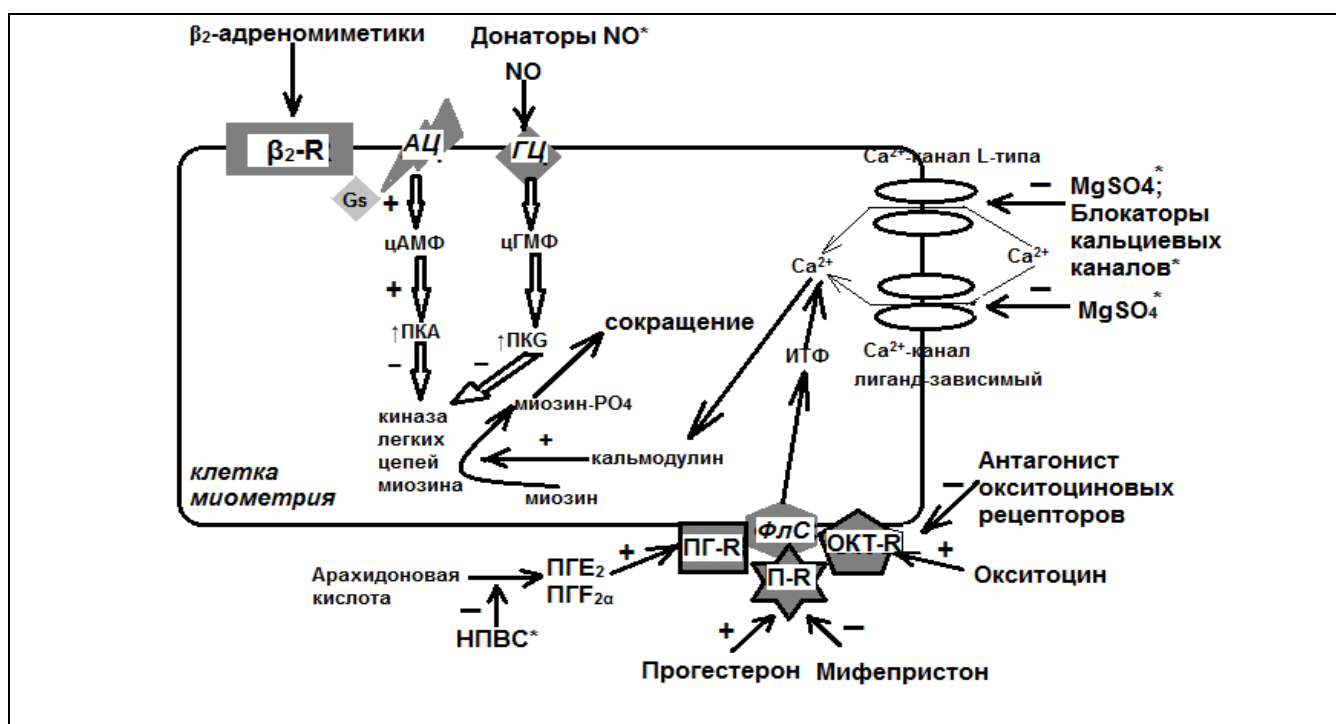
Глава 3

Лекарственные средства, влияющие на тонус миометрия

Регуляция сократительной активности миометрия осуществляется при участии симпатической и парасимпатической иннервации. На гладкомышечных клетках миометрия находятся М-холинорецепторы, а также α - и β_2 -адренорецепторы. При этом стимуляция М-холинорецепторов и α -адренорецепторов приводит к повышению сократительной активности миометрия, а стимуляция β_2 -адренорецепторов оказывает угнетающий эффект. Кроме того, тонус и сократительная активность миометрия регулируются гормонами, серотонином, простагландинами E_2 и $F_{2\alpha}$. Окситоцин, эстрогены, серотонин и простагландины оказывают стимулирующее, а прогестерон угнетающее действие на сократительную активность и тонус миометрия. Простагландины, кроме того, расслабляют и расширяют шейку матки.

Лекарственные средства, влияющие на тонус миометрия, применяют в акушерстве и гинекологии. Используют препараты 2 групп: токотоники и токолитики.

Рис. 3-1. Механизм действия лекарственных средств, влияющих на тонус миометрия



АЦ аденилатциклаза

ГЦ гуанилатциклаза

ФлС фосфолипаза C

цАМФ циклический аденозин монофосфат

цГМФ циклический гуанозин монофосфат

PKA протеинкиназа A

PKG протеинкиназа G

β_2 -R β_2 -адренорецепторы

ОКТ-R окситоциновые рецепторы

П-R прогестероновые рецепторы

ПГ-R простагландиновые рецепторы

НПВС нестероидные противовоспалительные средства (индометацин)

* Отмечены не зарегистрированные в России в качестве токолитических средств группы препаратов

Таблица 3-1. Средства, влияющие на миометрий и шейку матки

Токотоники	Токолитики
1. <u>Группа окситоцина</u>: Окситоцин, Карбетоцин 2. <u>Синтетические простагландины и их аналоги</u>: Динопростон (ПГ E₂), Мизопростол (ПГ E₁) 3. <u>Антипрогестагены</u>: Мифепристон 4. <u>Алкалоиды спорыньи</u>: Метилэргометрин	1. <u>Антагонист окситоциновых рецепторов</u>: Атозибан 2. <u>β₂-адреномиметики</u>: Гексопреналин, Фенотерол* 3. <u>Блокаторы кальциевых каналов</u>*: Нифедипин** 4. <u>Нестероидные противовоспалительные средства</u>*: Индометацин

* Отмечены не зарегистрированные в России в качестве токолитических средств группы препаратов

** Механизм действия нифедипина, применение препарата и его побочные эффекты рассмотрены в методическом пособии «Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему»)

Токотоники

Снижение сократительной активности матки является частым осложнением родов. Гипоактивность матки – слабость родовой деятельности – проявляется слабыми, короткими, редкими схватками и/или неэффективными потугами, что приводит к удлинению родов, нарушению маточно-плацентарного кровообращения, гипоксии плода, родовым травмам плода и мягких тканей матери, кровотечениям. В этом случае назначают токотоники.

Также показаниями для токотоников являются: остановка послеродовых кровотечений, прерывание беременности.

Во время беременности миометрий тела матки под действием гормона прогестерона расслаблен, а миометрий шейки матки сокращен, что обеспечивает сохранение беременности. В поздние сроки беременности повышается уровень эстрогенов в крови, под действием которых увеличивается количество рецепторов для окситоцина, повышается также уровень простагландинов E₂ и F_{2a}.

Простагландины и окситоцин вызывают начало родовой деятельности, во время родов способствуют сильным ритмическим сокращениям миометрия (схваткам), а после родов повышают тонус миометрия, что ведет к инволюции (уменьшению размеров) матки и остановке послеродовых маточных кровотечений.

Для усиления **ритмических сокращений миометрия** используют препараты окситоцина и простагландинов и их аналогов.

Окситоцин - стимулятор родовой деятельности. Беременная матка значительно более чувствительна к окситоцину, чем небеременная. Эффект окситоцина возрастает с увеличением срока беременности и достигает максимума во время родов. В физиологических концентрациях окситоцин вызывает ритмические сокращения миометрия, а при увеличении концентрации повышает и тонус миометрия.

Синтетические простагландины способствуют созреванию шейки матки (её размягчению, сглаживанию и раскрытию) и стимулируют ритмичные сокращения гладких мышц матки на любом сроке беременности. **Динопростон** применяют интравагинально/интрацервикально для подготовки шейки матки к родам, индукции срочных родов, в том числе в целях искусственного прерывания беременности.

Мизопростол применяют перорально в сочетании с мифепристоном для прерывания беременности ранних сроков (до 42 дней аменореи).

Мифепристон – антагонист прогестероновых рецепторов стероидной структуры. Повышает чувствительность миометрия к простагландинам. Препарат применяют для: подготовки и индукции родов, искусственного прерывания беременности, экстренной посткоитальной контрацепции.

Для профилактики/остановки послеродовых кровотечений применяют средства, вызывающие **тонические сокращения миометрия (утеротоники)**.

Первой линией терапии послеродовых кровотечений является **окситоцин** (большие дозы) или карбетоцин. **Карбетоцин** – синтетический аналог окситоцина длительного действия (до 2^х часов).

В случае отсутствия возможности применения окситоцина или карбетоцина, для профилактики/остановки послеродовых кровотечений используют полусинтетический аналог алкалоида спорыньи – **метилэргометрин**. Его также применяют при метроррагиях не связанных с родами (постоперационные, постабортные кровотечения). Препарат является частичным агонистом серотониновых и α -адренергических рецепторов и антагонистом дофаминовых рецепторов. Его действие связывают с активацией 5-HT_{2A}-рецепторов миометрия, что приводит к стойкому тоническому сокращению матки. Побочные эффекты в виде тошноты, рвоты, повышения артериального давления, ограничивают применение препарата при наличии преэклампсии, эклампсии, сердечно-сосудистых заболеваний и облитерирующих заболеваний сосудов.

Таблица 3-2. **Токотоники ритмического типа действия**

Препараты	Окситоцин	Динопростон
Механизм действия	Связывание со специфическими рецепторами → ↑ внутриклеточного Ca ⁺² → ↑ тонуса и ритмичных сокращений миометрия, ↑ продукции и выделения молока	Селективное стимулирование PGE-рецепторов → ↓ синтеза коллагена → созревание шейки матки, а также ↑ тонуса и ритмичных сокращений миометрия
Показания к назначению	• Индукция и стимуляция родовой деятельности • ↑ послеродовой инволюции матки, послеродовые маточные кровотечения, • Стимуляция лактации в послеродовом периоде	• Подготовка шейки матки к родам • Индукции срочных родов, в том числе в целях искусственного прерывания беременности
Побочные эффекты	Гипоксия плода, отслойка плаценты, разрыв матки	<u>Со стороны роженицы:</u> тетанические сокращения матки, разрыв матки, отслойка плаценты, тошнота, рвота, диарея, повышение температуры тела, головная боль, озноб, гипотензия, бронхоспазм, эмболия околоплодными водами, повышение риска послеродового ДВС. <u>Со стороны плода:</u> изменение ЧСС, ацидоз, сдавление и гибель плода.
Противопоказания	Ненормальное положение плода, предлежание плаценты, узкий таз, гипертонус матки, дискоординация родовой деятельности, рубцы на матке, тяжелые гестозы второй половины беременности, многоплодная беременность, острая гипоксия плода, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания	
	незрелая шейка матки	заболевания легких, почек, печени в стадии обострения, дистресс плода в анамнезе, тяжелые и травматичные роды в анамнезе, воспалительные заболевания вульвы и шейки матки.

Токолитики

Токолитики применяют при угрожающих и начавшихся преждевременных родах в сроках беременности 24 - 33 недели. Целью применения токолитиков является обеспечение транспортировки плода *in utero* в перинатальный центр для оказания помощи плоду и матери, а также для профилактики респираторного дистресс-синдрома плода.

В качестве первой линии токолитической терапии рекомендованы **нифедипин** и **атозибан**. Блокатор кальциевых каналов **нифедипин**** во многих странах является препаратом выбора для токолитической терапии, что обусловлено меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с другими токолитиками. В России в качестве токолитика не зарегистрирован и используется *off-label*, поэтому перед его применением необходимо заключение врачебной комиссии и письменное информированное согласие пациентки на его использование. В случае наличия противопоказаний к применению нифедипина, используют **атозибан** – антагонист рецепторов окситоцина.

В качестве второй линии токолитической терапии рекомендованы гексопреналин и индометацин. β_2 -адреномиметик **гексопреналин** рекомендован к применению на 24-33 неделях беременности, в то время как нестероидный противовоспалительный препарат **индометацин** разрешен к применению до 31 недели беременности, в связи с неблагоприятным влиянием на плод после 32 недель (преждевременное закрытие артериального протока, олигурия и маловодие). Индометацин не зарегистрирован в России в качестве токолитика и используется *off-label*.

Таблица 3-3. Токолитики

Препараты	Атозибан	Гексопреналин
Механизм действия	Блокада рецепторов окситоцина → ↓ частоты сокращений и тонуса миометрия	Селективное стимулирование β_2 -адрено- рецепторов гладких мышц матки → рас- слабление миометрия
Показания к назначению	Угроза самопроизвольного аборта или преждевременных родов с 24 до 33 недели беременности	
		Контролирование чрезмерной сократительной активности матки в родах, вызванной, в том числе, введением токотоников, а также при подготовке к кесареву сечению и при совершении наружного поворота плода при его неправильном положении
Побочные эффекты	У роженицы: Тахикардия, головная боль, головокружение, артериальная гипотензия, гипергликемия «приливы», рвота	
		гипокалиемия, потливость, отек легких: У плода: тахикардия, гипергликемия
Противопоказания	Предлежание или отслоение пла- центы, внутриматочная гибель или дистресс-синдром плода, любые состояния матери и плода, при которых сохранение беременности представляет опасность, внутри- маточная инфекция, период грудного вскармливания	Пороки сердца, аритмии, ИБС, декомпенсированный сахарный диабет, тиреотоксикоз, глаукома, внутриутробная инфекция, кровотечение из влагалища любой этиологии, гиперчувствительность (содержит сульфит)

Вопросы и задания по теме: «Лекарственные средства, влияющие на тонус миометрия»

1. Назовите основные группы лекарственных средств, влияющих на миометрий.
2. Назовите группы токогоников.
3. Перечислите лекарственные средства, относящиеся к группе окситоцина.
4. Перечислите препараты, относящиеся к группе синтетических простагландинов и их аналогов.
5. Назовите токолитические средства.
6. К какой группе лекарственных средств относится атозибан?
7. Перечислите показания для применений окситоцина.
8. Перечислите побочные эффекты окситоцина.
9. Перечислите лекарственные средства, применяемые для профилактики/остановки послеродовых кровотечений.
10. С какой целью применяют токолитические лекарственные средства?
11. Перечислите побочные эффекты гексопреналина.
12. Выберите показание к применению гексопреналина:
1) слабость родовой деятельности; 2) послеродовые кровотечения; 3) бронхиальная астма;
4) прерывание беременности; 5) угроза преждевременных родов
13. Укажите побочные действия окситоцина:
1) отслойка плаценты; 2) разрыв матки; 3) тремор; 4) гипоксия плода; 5) бронхоспазм
14. Выберите правильные утверждения, касающиеся динопростона:
1) вызывает расслабление миометрия; 2) повышает сократительную активность миометрия;
3) снижает тонус шейки матки; 4) применяют при угрозе преждевременных родов; 5) может вызвать бронхоспазм
15. Укажите механизм действия гексопреналина:
1) блокирует β_2 -адренорецепторы гладких мышц матки; 2) стимулирует 5-HT_{2A} - рецепторы гладких мышц матки; 3) блокирует синтез простагландинов, оказывающих токогоническое действие; 4) стимулирует β_2 -адренорецепторы гладких мышц матки; 5) блокирует окситоциновые рецепторы
16. Атозибан:
1) агонист простагландиновых рецепторов; 2) антагонист простагландиновых рецепторов; 3) агонист окситоциновых рецепторов; 4) антагонист окситоциновых рецепторов;
5) агонист β_2 -адренорецепторов
17. Выберите лекарственные средства, применяемые для остановки послеродовых кровотечений:
1) фенотерол; 2) метилэргометрин; 3) окситоцин; 4) атозибан; 5) динопростон
18. Выберите препараты, вызывающие ритмические сокращения матки:
1) гексопреналин; 2) мизопростол; 3) атозибан; 4) окситоцин; 5) фенотерол
19. Выберите показания к применению динопростона:
1) стимуляция лактации в послеродовом периоде; 2) прерывание беременности;
3) подготовка шейки матки к родам; 4) индукция родовой деятельности; 5) угрожающие преждевременные роды
20. Определите лекарственное средство, обладающее следующими свойствами: вызывает ритмические сокращения матки /// чувствительность миометрия к его действию возрастает с увеличением срока беременности, достигает максимума во время родов и сохраняется на высоком уровне несколько дней после родов /// основное показание – индукция и стимуляция родов /// способствует продукции и выделению молока.
1) эргометрин; 2) окситоцин; 3) фенотерол; 4) динопростон; 5) нифедипин
21. Определите лекарственное средство, обладающее следующими свойствами: является алкалоидом спорыньи /// вызывает тонические сокращения матки /// обладает дофаминергической, серотонинергической и адренергической активностью /// применяется для остановки послеродовых кровотечений.
1) метилэргометрин; 2) окситоцин; 3) фенотерол; 4) динопростон; 5) нифедипин

Ситуационные задачи

1. Первородящая 28 лет. В родах 8 часов, утомлена. Схватки редкие, слабой силы. При влагалищном исследовании шейка матки незрелая. Диагноз: «Беременность 40 недель. Срочные роды. I период родов. Первичная слабость родовой деятельности».
Какая тактика ведения родов? Какие лекарственные средства необходимо назначить?
Перечислите препараты данных групп и механизмы их действия.
2. Женщине 26 лет. Третьи роды в сроке 39 недель. Плод живой, доношенный. Через 30 минут после рождения ребенка началось сильное маточное кровотечение. Кровопотеря 500 мл.
Какие лекарственные средства, наряду с акушерскими мероприятиями, необходимо назначить?
К каким группам относятся препараты?
Перечислите побочные эффекты препаратов данных групп.

Список литературы

1. Аляутдин Р.Н., Преферанский Н.Г., Преферанская Н.Г. Фармакология: учебник М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
2. Белоусов Ю.Б. и др. Избранные лекции по клинической фармакологии. Под ред. Белоусова Ю.Б. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016.
3. Вялов С.С. Язвенная болезнь и Маастрихт-4: внедрение в клиническую практику. – ЭФ. Гастроэнтерология, 6, 2012 – 16-22.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. 2-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. – [Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии](#), 2016.
6. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике – М.: ИМА-ПРЕСС, 2015.
7. Лусс Л.В., Ильина Н.И. Антигистаминные препараты в общеклинической практике. Вопросы и ответы. В помощь практическому врачу. – 2017.
8. Румянцев А.Г., Щербина А.Ю. и др. Иммуноглобулины для внутривенного введения: практические аспекты применения. Под ред. Румянцева А.Г., Щербины А.Ю. – М.: Практическая медицина, 2018.
9. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Глюкокортикоидные препараты. Методическое пособие. - 2-е изд., доп. (Серия "Клиническая фармакология-врачу"). – Смоленск, Смол. гос. мед. акад., 1997.
10. Татаурщикова Н.С., Сепиашвили Р.И, Рациональное применение антигистаминных препаратов в клинической практике. – М.: «МЕДпресс-информ», 2013.
11. Ушкалова Е.А, Зырянов С.К., Переверзев А.П. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Учебное пособие. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2018.
12. Харкевич Д.А. Фармакология. Издание 13-е. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
13. Bertram G. Katzung. Basic & clinical pharmacology 14th ed. – McGraw-Hill Education, 2018.
14. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 13th ed., Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan, 2018.
15. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology, 6-th ed/ Karen Whalen, Richard Finkel, Tomas A. Panavelil, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2015.
16. Ritter J.M., Flower R.J., Henderson G., Loke Y.K., MacEwan D., Rang H. Rang & Dale's Pharmacology. – Elsevier, 2020.
17. Soar J, Pumphrey R, Cant A. et al. Emergency treatment of anaphylactic reactions – Guidelines for healthcare providers. Resuscitation. 2008.
18. Shaker M., Wallace D., Golden D. et al. Anaphylaxis — a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. – Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2020.

Электронные базы данных:

1. Биомолекула: <https://biomolecula.ru>
2. Гастроскан: <https://www.gastroscan.ru>
3. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>
4. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации: <https://cr.minzdrav.gov.ru>
5. Российская энциклопедия лекарств (РЛС): <http://www.rlsnet.ru>.
6. Стандарты медицинской помощи: <http://www.rspor.ru/index.php?mod1=standarts3&mod2=db1>.
7. Medach: <https://medach.pro>

Список сокращений

АГС	- антигистаминные средства
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
АПФ	- ангиотензинпревращающий фермент
АСК	- ацетилсалициловая кислота
Ат	- антитело
Ац	- аденилатциклаза
АТФ	- аденозинтрифосфат
БА	- бронхиальная астма
БОС	- бронхообструктивный синдром
БПВП	- базисные противоревматические средства
ГГНС	- гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
ГИБП	- генно-инженерные биологические препараты
ГК	- глюкокортикоиды
Гц	- гуанилатциклаза
ГЭРБ	- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ДАД	- диастолическое артериальное давление
ДГПЖ	- доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДИТ	- дийодтирозин
ДПК	- двенадцатиперстная кишка
ДВС	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИЛ	- интерлейкин
ИПП	- ингибитор протонной помпы
ИФН	- интерферон
ЛОГ	- липоксигеназа
ЛС	- лекарственные средства
ЛТ	- лейкотриен
МИТ	- монойодтирозин
ОКТ-R	- окситоциновый рецептор
НПВС	- нестероидные противовоспалительные средства
П-R	- прогестероновый рецептор
ПГ	- простагландин
ПГ-R	- простагландиновый рецептор
ПКА, PKG	- протеинкиназа А и G
ПРРИЛЗ	- повышение риска развития инфекций, лимфопролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований
ПТР	- посттрансфузионные реакции
РТПХ	- реакция «трансплантат против хозяина»
САД	- систолическое артериальное давление
СД	- сахарный диабет
ССС	- сердечно-сосудистая система
СТГ	- соматотропный гормон
ТЗ	- трийодтиронин
Т4	- тироксин
ТТГ	- тиреотропный гормон
ТХ А ₂	- тромбоксан А ₂
ФДЭ	- фосфодиэстераза
ФЛ А ₂	- фосфолипаза А ₂
ФЛ С	- фосфолипаза С
ФНО	- фактор некроза опухоли
ХОБЛ	- хронические обструктивные болезни легких
ХПН	- хроническая почечная недостаточность
цАМФ	- циклический аденозин монофосфат
цГМФ	- циклический гуанозин монофосфат
ЦК	- цитокин
ЦОГ	- циклооксигеназа

ЦТЛ	- цитотоксический лимфоцит
ЯБ	- язвенная болезнь желудка
5-ЛОГ	- 5-липоксигеназа
D2	- дофаминовый рецептор второго подтипа
H1, H2	- гистаминовые рецепторы 1 и 2 подтипов
5-HT3	- серотониновый рецептор третьего подтипа
NK1	- нейрокининовый рецептор 1 подтипа
OPG	- остеопротегерин
RANK	- рецептор активатора ядерного фактора каппа В
RANKL	- лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1	Лекарственные средства, влияющие на фосфорно-кальцевый обмен. <i>Калинина Е.В.</i>	2
Глава 2	Лекарственные средства, влияющие на гемопозз. <i>Калинина Е.В.</i>	7
Глава 3	Лекарственные средства, влияющие на тонус миометрия. <i>Милешина С.Е.</i>	9
Список литературы		16
Список сокращений		17