

© Шумейко О. В., Клименко О. В., \*Шумейко М. В., \*\*Савченко С. Є.

УДК 37. 016:61

*Шумейко О. В., Клименко О. В., \*Шумейко М. В., \*\*Савченко С. Є.*

### **НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ТОНУС ТА СКОРОТЛИВУ АКТИВНІСТЬ МІОМЕТРІЮ СТУДЕНТАМ МЕДИЧНИХ ФАКУЛЬТЕТІВ**

**Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,  
кафедра фармакології та клінічної фармакології (м. Київ)**

**\*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,  
кафедра аптечної та промислової технології (м. Київ)**

**\*\*КМАПО ім. П. Л. Шупика (м. Київ)**

**Вступ.** На 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, відбувалось поступове послідовне запровадження кредитно-модульної системи навчання. Невід'ємною умовою кредитно-модульного навчання є інтенсифікація навчального часу студентів, що має на меті отримання особами, які навчаються в університеті, знань і вмінь, надбання навичок навчання у вищій школі та практичної діяльності в органах і установах медичного профілю на якісному рівні, що відповідає вимогам ECTS, сучасним умовам інтеграції медицини України у Європейський простір.

Навчальний процес в медичному університеті – це система організаційних і дидактичних заходів, спрямованих на реалізацію змісту освіти на відповідному освітньому або кваліфікаційному рівні відповідно до державних стандартів освіти [10]. Навчальний процес базується на принципах науковості, гуманізму, демократизму, наступності та багатоступеневій системі вищої освіти.

Підготовка студентів на кафедрі фармакології та клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця базується на принципах забезпечення методичної і інформаційної організації навчального процесу з елементами самостійної роботи, а також на впровадженні нових ефективних форм контролю знань-умінь. Для точного 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 всіх факультетах.

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

95% вагітних жінок в Україні мають проблеми зі здоров'ям. З метою покращення ситуації у була прийнята Державна програма «Репродуктивне здоров'я нації», яка діятиме до 2015 року, і головною метою якої є зниження материнської смертності та приведення її рівня, принаймні, до середньоєвропейського – 11 випадків на 100 тисяч [4].

Згідно зі статистичними даними, в Україні серед засобів, які впливають на тонус та скоротливу активність міометрію, особливе місце займають препарати для зупинки маткових кровотеч (препарати спорин'ї, окситоцин, простагландини та інші). За допомогою фармакологічних засобів можна регулювати пологову діяльність (при уповільненості пологової діяльності чи, зворотно, при надмірних, дуже болючих переїмах), попереджати викидень і передчасні пологи. Фармакологічна регуляція скоротливої функції міометрію базується на застосуванні ендогенних речовин чи препаратів, які видозмінюють нейрогенні чи гуморальні впливи на матку.

Таким чином, проблема адекватного фармако-терапевтичного впливу перетворилася із медичної на медико-соціальну. Тому виникає необхідність більш ґрунтовно викладати студентам фармакологію та клінічну фармакологію засобів, які впливають на тонус та скоротливу активність міометрію.

Проаналізовано підручники з фармакології, що видані в Росії, Україні та інших країнах, а також зміст посібників, монографій, практичних рекомендацій, журнальних статей, де висвітлюються питання фармако-терапевтичного впливу на тонус та скоротливу активність міометрію. [9-11]. Проведений аналіз програм з фармакології для студентів медичних факультетів, затверджених МОЗ України.

Проаналізовано тестові завдання «Крок-1» з метою роз'яснення студентам основних положень закладених у них завдань із проблем діагностики та лікування гінекологічних захворювань.

У лекціях і на практичних заняттях для розуміння студентами особливостей фармакологічної корекції скоротливої активності міометрію доцільно більш ґрунтовно викладати особливості призначення лікарських засобів з урахуванням тяжкості захворювання, загрози маткових кровотеч, передчасних пологів, вагітності, важкості клімактеричних порушень. Особливу увагу необхідно приділяти протипоказанням до призначення засобів вагітним та годуючим жінкам, їх побічним ефектам. Студенти повинні уміти надавати допомогу при невідкладному стані – загрози викидня, маткової 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 для жінки так і для дитини.

**Основна частина.** Згідно з програмою із фармакології практичне заняття «Засоби, що впливають на тонус та скоротливу активність міометрію» передбачає організацією викладачем детального розгляду студентами окремих теоретичних положень за темою та формування вмінь і навичок їх практичного застосування шляхом індивідуального виконання студентом відповідно сформульованих завдань.

Засоби, що впливають на тонус і скоротливу діяльність матки (маткові засоби) – це лікарські препарати, які вибірково діють на міометрій. Вони сприяють збереженню вагітності або збільшують силу і частоту ритмічних скорочень матки під час пологів, забезпечують зупинку маткових кровотеч, прискорюють зворотний розвиток (інволюцію) цього органу після пологів чи викидня.

Фармакологічна корекція порушень скоротливої функції міометрія базується, перш за все, на використанні тих лікарських препаратів, які 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 E2 і F2 $\alpha$ , а пригнічує її гормон жовтого тіла прогестерон. Крім того, завдяки наявності в міометрії м-холінорецепторів,  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів, на тонус і рухову діяльність матки впливають інші лікарські засоби. Так, м-холіноміметичні і  $\alpha$ -адреноміметичні засоби стимулюють її, а  $\beta_2$ -адреноміметики – пригнічують. Самостійне значення мають препарати, які знижують тонус шийки матки під час пологів (атропіну сульфат, простагландини).

Враховуючи ці аргументи, розрізняють 3 групи цих лікарських засобів [7, 10-12]:

1) препарати, що стимулюють мускулатуру матки (окситоцин, пітуїтрин, гіфотоцин, простагландини, препарати маткових ріжків тощо);

2) препарати, що знижують тонус і скоротливу здатність матки (токолітики – партусистен, сальбутамол та ін.);

3) препарати, що знижують тонус шийки матки (атропіну сульфат, простагландини).

За характером стимулюючого впливу на матку і практичного застосування препарати першої з цих груп ділять на дві підгрупи:

а) препарати, що викликають ритмічні скорочення міометрія (окситоцин, пітуїтрин, гіфотоцин, простагландини та ін.);

б) препарати, що викликають тонічні (спастичні, тетанічні) скорочення матки (препарати маткових ріжків тощо).

Препарати, що активізують ритмічні скорочення міометрія, призначають при слабкій родовій діяльності, переносеній вагітності, внутрішньоутробній загибелі плода, для стимуляції пологової діяльності. Лікарські засоби, що викликають тонічні скорочення матки, використовують для зупинки післяпологових та інших кровотеч із матки. При недостатньому скороченні мускулатури матки кровотеча не припиняється. У таких випадках призначають препарати, які сприяють спастичному скороченню матки. Засоби, що знижують тонус і скоротливу здатність матки, 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.

**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. Раціональний спосіб застосування – тривале краплинне введення у вену.

Препарат викликає ритмічні скорочення матки, сприяючи пологовій діяльності. Це пов'язано із збільшенням проникності мембран клітин міометрія для іонів K<sup>+</sup> і посиленню їх збудливості. Окситоцин посилює секрецію молока за рахунок стимуляції синтезу лактогенного гормону передньої частки гіпофіза і скороченню гладкої мускулатури молочних протоків, сприяючи просуванню молока по субареоллярним протокам [11, 12].

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

З метою стимуляції пологової діяльності 1 мл окситоцину розбавляють 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 [13].

Антагоністами окситоцину в його стимулюючій дії на матку є  $\beta$ -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 необхідністю, ще 2-3 рази на день протягом 2-3 днів. В подальшому введення препарату є недоцільним, оскільки чутливість матки до окситоцину зберігається лише кілька днів після пологів.

Із побічних реакцій і ускладнень можливий розвиток анафілактичного шоку (дуже рідко). При передозуванні окситоцину можуть спостерігатися тахікардія, аритмія серця, 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 шоку) по 1 таблетці кожні 30 хв (до 10 таблеток) при слабкості пологової діяльності, для прискорення інволюції матки і для стимуляції лактації.

**Гіфотозин** – максимально звільнений від вазопресину препарат задньої частки гіпофіза. 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 – до 1 мл в м'язи, або у вену краплинно в 500 мл 5% розчину глюкози, або повільно в 40 мл 40% розчину її.

В якості маткових, стимулюючих секрецію матки засобів застосовують також простагландини. Простагландини груп E і F мають потужний стимулюючий вплив на міометрій як невагітної матки, так і в будь-який термін вагітності. Практичне значення в акушерсько-гінекологічній практиці набули простагландини F2a (динопрост) і E2 (динопростон).

**Динопрост** (простагландин F2a) – 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 не спостерігається.

Як стимулятор скоротливої діяльності матки динопрост застосовують для стимуляції моторики матки в будь-який термін вагітності та для проведення штучного абортів. Для збудження 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. Передбачається інтравагінальне введення по 0,005 г кожні 2 год.

Для переривання вагітності за медичними показаннями динопрост вводять в дозі 0,04 г однократно 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 артеріальний тиск, розширює легеневі судини і бронхи, але, як і динопрост, збільшує проникність кров'яного русла, викликає компенсаторну тахікардію, стимулює моторику ШКТ, пригнічує секрецію шлункового соку.

Для стимуляції пологової діяльності динопростон використовують перорально по 1-2 таблетки (0,5-1 мг) щододня, до завершення пологів, і внутрішньовенно, подібно динопросту. З метою переривання вагітності препарат вводять у вену (у вигляді розчину, який містить 5 мкг його в 1 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 викликати нудоту, блювання, пронос, тахікардію, бронхоспазм, а при ін'єкції у вену – флебіт, лихоманку. Можливе виникнути гостре порушення кровопостачання матки і плаценти.

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

Пригнічення тонусу і скоротливої активності матки фармакотерапевтичними засобами передбачає їх застосування 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 (tokos – пологи, lysis – припинення).

При загрозі передчасного переривання вагітності у зв'язку з гормональною недостатністю яєчників або плаценти рекомендують прогестерон – препарат натурального гормону жовтого тіла. В останні дві третини вагітності цей гормон в значній кількості продукується плацентою, що забезпечує нормальний перебіг вагітності за рахунок гальмування спонтанних скорочень міометрія.

**Прогестерон** – синтетичний гормон жовтого тіла. Призначають при аменореї, неплідності, невиношуванні вагітності тощо. 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, а при звичному аборті – до 4 місяців вагітності.

Прогестерон, хоча і не є токолітики в прямому значенні цього слова, все ширше застосовується в протоколах токолітичної терапії передчасних пологів. Тісний зв'язок продукції прогестерону з невиношуванням вагітності відома 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 їх 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 терміни вагітності – переважно в плаценті. Близько 30% прогестерону надходить до плоду, при чому це кількість може збільшуватися при патології плода (зокрема, при стресі, хронічній гіпокісії і гіпотрофії плода). Так як плід є імунологічно чужорідним для організму матері, під час вагітності формуються досить складні і до кінця недосліджені філогенетичні механізми імуномодуляції, спрямовані на захист плода. При нормальній вагітності фізіологічне збільшення вироблення прогестерону індукуює утворення рецепторів як до власне прогестерону, так і до PIBF, тим самим цей 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, яке 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 тонусу матки і її скорочувальної активності. Так, прогестерон знижує синтез простагландинів в матці, а основний метаболіт прогестерону – 5 $\alpha$ -прегнандіол, блокуючи окситоциновий рецептори, знижує чутливість міометрія до окситоцину і простагландину F2 $\alpha$  та кількості  $\alpha$ -адренорецепторів. Інгібування останніх відбувається без одночасної їх модифікації, в результаті чого експресія  $\alpha$ -адренорецепторів стає домінуючою. Це дозволяє на фоні застосування прогестерону істотно знижувати дози застосування  $\beta_2$ -адреноміметиків, що важливо в практичному значенні, тому що дає можливість уникнути характерних для  $\beta_2$ -адреноміметиків побічних ефектів при збереженні їх терапевтичних переваг.

Не менш важливо, що достатні рівні прогестерону забезпечують підтримку відповідної ультраструктурної організації міометрію – попереджається формування 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 наявності у прогестерону антиандроногенної активності він здатний захищати плід жіночої статі від андрогенів, що синтезуються в материнському організмі, рівень яких збільшується під час вагітності та істотно перевищує фізіологічні величини при таких захворюваннях, як синдром полікістозних яєчників, вроджена гіперплазія кори надниркових залоз.

У процесі лікування прогестероном можуть з'являтися набряки, підвищуватись артеріальний тиск. 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, 12].

При загрозі передчасних пологів використовують також  $\beta$ -адреноміметики, зокрема партусистен і сальбутамол. Ефективність їх досить висока. Згідно сучасним уявленням механізм утерорелаксуючого дії  $\beta_2$ -адреноміметиків полягає в спричиненій ними активації ферменту клітинної мембрани аденілатциклази з наступним утворенням циклічного аденозин-3,5-монофосфату із його попередника – аденозинтрифосфату. Подальша активація білкової кінази та інших ферментів викликає зниження концентрації вільно циркулюють іонів кальцію в цитозолі, що супроводжується розслабленням м'язової клітини і в цілому міометрія.  $\beta$ -міметики викликають збільшення току крові через тканини і органи, підвищення перфузійного тиску і зниження опору судин. Дія на серцево-судинну систему проявляється зростанням частоти серцевих скорочень, зменшенням систолічного і діастолічного тиску. Такий кардіотропний ефект необхідно враховувати і перед введенням  $\beta$ -міметиків необхідно контролювати рівень артеріального тиску і частоту пульсу. Для попередження побічних серцево-судинних подій призначають блокатори кальцієвих каналів – фіноптін, ізоптін, верапаміл. Дотримання правил застосування  $\beta$ -міметиків, режиму дозування, чіткого контролю за станом серцево-судинної системи дозволяють уникнути серйозних побічних ефектів [9].

До числа препаратів, що діють на  $\beta_2$ -адренорецептори, відносять **ізоксуприн**, ділатол, орципреналіну сульфат, тербуталін, ритодрин, партусистен, сальбутамол, Гініпрал. Незважаючи на спільність механізму дії  $\beta_2$ -міметики різняться за ступенем токолітичної активності, що залежить від дози, методів введення препаратів, ендокринних і фізіологічних змін, викликаних вагітністю. Ізоксуприн, знижуючи базальний тонус, амплітуду і частоту скорочень виражено підвищує адаптаційно-приспосувальні можливості новонародженого при лікуванні внутрішньоутробної асфіксії плода. У 2-3 рази активніше ізоксуприну препарат – ділатол.

**Орципреналіну сульфат** ефективно пригнічує скорочення матки, зменшуючи амплітуду на 70-90%. При дискоординованій пологовій діяльності

викликає зниження внутрішньоматкового тиску, скорочення стають координованими і регулярними.

Токолітичний ефект **гексопреналіну** проявляється у розслабленні мускулатури матки, зменшенні частоти та інтенсивності її скорочень. Препарат пригнічує мимовільні та викликані 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 частоту серцевих скорочень. Гексопреналін стимулює глікогеноліз.

**Партусистен (фенотерол)** – активний токолітичний засіб. Розчин готують *ex tempore*, розчиняючи вміст ампули в 4 мл 5 % розчину глюкози. Вводять у вену протягом 2-3 хв в лежачому положенні жінки.

Препарат знижує тонус і скоротливу активність міометрія, покращує матково-плацентарний кровообіг. Токолітичний ефект розвивається через 4 хв після введення у вену і продовжується понад 10 хв. Володіє одночасною високою спазмолітичною активністю і мінімальним впливом на серцево-судинну систему.

Партусистен показаний при наявності 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** (салбутол) як  $\beta_2$ -адреноміметичний засіб проявляє не тільки бронхолітичну дію, але й знижує тонус і скоротливу активність міометрія. У зв'язку з цим, він використовується при загрозі передчасних пологів. Призначають усередину по 0,004 г кожні 6-8 год.

Токолітичну дію проявляють також магнію сульфат (при внутрішньом'язовому введенні по 5-10 мл 25 % розчину) і спирт етиловий (всередину 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 з 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 наявність у препарату протисудомної дії, що дозволяє застосовувати 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 в якості монотерапії надає менш виражений ефект. Тривалий моніторинг показав, що досить часто після введення препарату відзначається дозозалежне зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) плода, що є наслідком синусової брадикардії плода. Характер патології та її вираженість залежать не тільки від дози магнію сульфату і тривалості застосування, а й від терміну вагітності, в якому застосовувався препарат. Починаючи з II триместру вагітності, тривалі інфузії можуть викликати пригнічення функції параситовидних 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, перш всього при захворюваннях, що супроводжуються підвищенням артеріального тиску (гіпертонічна хвороба, прееклампсія), а також при загрозі переривання вагітності. Загальним у патогенезі цих захворювань є підвищення тонусу і скоротливої активності гладеньких м'язів внаслідок збільшення концентрації в гладком'язових клітинах 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 інгібуючого ефекту на матку дані препарати розташовували таким чином: нітредіпін, 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. Доведена пригнічуюча дія ніфедипіном скорочувальної активності міометрія, викликані екзогенними простагландинами, що дозволило з успіхом застосувати препарат для лікування загрози передчасних пологів. Проте використання блокаторів кальцієвих каналів у якості токолітиків при недоношування вагітності досить часто супроводжується небажаними ефектами: приливами крові до обличчя, тахікардією та артеріальною гіпотензією. У великих дозах препарати порушують антріовентрікулярну провідність і підвищують частоту серцевих скорочень плода.

В перспективі для токолізу може використовуватися група препаратів – органічних нітросполук. Здатність екзогенного оксиду азоту (NO) розслабляти гладком'язові клітини міометрія викликає інтерес до дослідження донорів NO як потенційних токолітичних засобів. Так як 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 його на рівні підвищення вмісту естрогенів в крові під час вагітності. При доношеній вагітності концентрація його знижується, що сприяє розвитку родової діяльності. Навпаки, концентрація NO в шийці матки напередодні пологів підвищується за рахунок експресії індукованої NO-синтази, що може бути одним з факторів – стимуляції дозрівання шийки матки. В акушерській практиці в якості донора NO для токолізу застосовують нітрогліцерин, використовуючи трансдермальний шлях введення. У жінок з преєклампсією та її поєднанням з загрозою передчасних пологів нітрогліцерин забезпечує значне зниження артеріального тиску 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 їх ефективності та безпеки застосування у вагітних потребує подальшого вивчення.

А. Matsuhiisa та співавт. [17] довели, що перспективними токолітичними препаратами для лікування передчасних пологів є **атосибан** – антагоніст окситоцинових рецепторів. Відомо, що щільність окситоцинових рецепторів на мембрані гладком'язових клітин міометрія різко збільшується напередодні пологів, викликаючи підвищення чутливості міометрію 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, що володіє такими властивостями, є терапевтичною альтернативою при лікуванні передчасних пологів [9].

Атосибан (трактоцил) є селективним антагоністом рецепторів окситоцину, який володіє специфічною тропністю до рецепторів матки, зменшує частоту її скорочень і сповільнює скорочувальну діяльність міометрію [15].

При надмірній родовій діяльності для послаблення і нормалізації пологового акту застосовують інгаляційні 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. У більшості випадків вона не буває масивною, тому що тонуус гладкої мускулатури матки підвищується, а пучки м'язових волокон стискають кровоносні судини. Створюються сприятливі умови для згортання крові. Але при низькому тонуусі матки кровотеча може набути загрозливого характеру. У таких випадках для зупинки післяпологової кровотечі необхідне застосування препаратів, які мають здатність викликати 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 препаратів з рослин тощо.

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

На відміну від окситоцину, ці алкалоїди, зокрема ергометрин, викликають швидкий скорочення матки на фоні значного підвищення тонуусу міометрія. У великих дозах настає стійке і тривале тонічне скорочення його. Тому окситоцин застосовують, головним чином, 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 (2,5мл 0,02 % розчину) з окситоцином (5 ОД).

При пологах застосування ергометрину малеату категорично протипоказане, оскільки тетанічне скорочення мускулатури матки може викликати розрив її, спричинити 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, викликаній 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 з підготовки і роботи

на практичному занятті. Практичне заняття включає перевірку початкового рівня знань (вмінь, навичок) фармакології засобів, що впливають на тонус та скоротливу активність міометрію, постановку викладачем загальної проблеми порушень скоротливої функції міометрія, зупинки післяпологових кровотеч і її обговорення за участю студентів, розв'язування завдань на засвоєння матеріалу і завдання на самопідготовку. Оцінки, одержані студентом за практичне заняття, заноситься в асистентський журнал і враховуються при виставленні підсумкової оцінки з даної 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 в подальшому на клінічних кафедрах університету.

Робота студента з навчально-методичною літературою – це є 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 з 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 більш виконує навчальні функції викладача. Із пасивного носія інформації книга перетворюється на активну дидактичну систему, яка повинна надати студентам можливість для самоконтролю, сприяти розвитку творчого мислення, оволодінню знаннями.

Методичні рекомендації для студентів спрямовані, головним чином, на організацію та керівництво їх 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 – являє собою один із завершальних етапів навчальної діяльності студента та визначення успішності навчання. Процедура та методика оцінювання суттєво впливають на остаточні результати, на можливість аналізу та статистичну достовірність оцінок. При оцінюванні надається перевага стандартизованим методам: тестуванню, структурованим письмовим роботам, структурованому за процедурою контролю практичних навичок – виписування рецептів, визначення механізму дії препаратів за темою: «Засоби, що впливають на тонус та скоротливу активність міометрію», групової належності і показанню до призначення препаратів. За змістом 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 міометрію свідчить, що цей розділ має суттєве значення для розуміння студентами патогенезу порушень скоротливої функції міометрія та розробки ефективної та 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 попередження передчаних пологів, 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 / Р. Г. Бароян. – М.: Медицинское информационное агентство, 1997. – 224 с.
2. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц [пер. с англ.] / Р. Блаттнер, Х. Классен, Х. Денерт [и др.]. – М.: Мир, 1983. – 208 с.
3. Быстрова М. В. Особенности действия мелатонина на моделях гиперстимуляции миометрия / М. В. Быстрова, И. В. Савчук // Научно-технический процесс в медицине: обл. научн. -практ. конф. молодых ученых-медиков, 23-24 сент. 1987 г.: тезисы докл. – Х., 1987. – С. 150.
4. Венцківський Б. М., Особливості патогенезу невиношування вагітності в терміні 22-28 тижнів / Б. М. Венцківський, Л. А. Жабіцька // Вісник наук. досліджень. – 2006. – №2. – С. 41-44.
5. Доброхотова Ю. Э. Угроза преждевременных родов. Новые аспекты и возможности комплексной терапии / Ю. Э. Доброхотова, Э. М. Джабава, Н. Б. Моисеева // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2005. – Т. 5, №3. – С. 60-61.
6. К изучению токолитического действия мелатонина / С. М. Дрогвоз, В. И. Грищенко, И. М. Рыженко [и др.] // Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщины / Сб. науч. тр. – Харьков : Изд-во Харьковского мед. ин-та, 1986. – С. 3–5.
7. Машковский М. Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М. Д. Машковский. – М.: 2002. – Т. 1 – 450 с.
8. Регистр лекарственных средств России. РЛС – энциклопедия лекарств / Под ред. Г. Л. Вышковского. – М., 2003. – 410 с.
9. Мохорт М. А. Оцінка ефективності та безпечності антагоніста окситоцину – атосибану порівняно з бета-агоністами при передчасних пологах (Абстракт) / М. А. Мохорт, І. В. Герашенко // Жіночий лікар. – 2009. – № 1. – С. 12.

10. Чекман І. С. Удосконалення викладання положень доказової медицини при вивченні фармакології і клінічної фармакології / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова // 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. – [4-е вид.]. – К.: Вища шк., 2001. – 598 с.
12. Фармакологія. Рецептатура. Практические занятия: Учеб. для иностр. студентов / [И. С. Чекман, Н. А. Горчакова, П. А. Галенко-Ярошевський и др.]; Под ред. И. С. Чекмана. – [5-е вид.]. – К.: ООО «Рада», 2008. – 832 с.
13. Andersen L. F. Oxytocin receptor blockade: a new principle in the treatment of preterm labor? / L. F. Andersen, J. Lyndrup, M. Akerlund, P. Melin // Am J. Perinatol. – 1989. – Vol. 6. – P. 196-199.
14. Matsuhisa A. B. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban / A. B. Matsuhisa, T. M. Goodwin, G. Valenzuela, H. Silver // Am J. Perinatol. – 1996. – Vol. 13. – P. 143 – 146.
15. Moutquin J. M. Double-blind randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study / J. M. Moutquin, D. Sherman, H. Cohen, P. T. Mohide // Am J. Obst. Gyn. – 2000. – Vol. 3. – P. 182-185.

**УДК 37. 016:61**

### **НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ТОНУС ТА СКОРОТЛИВУ АКТИВНІСТЬ МІОМЕТРІЮ СТУДЕНТАМ МЕДИЧНИХ ФАКУЛЬТЕТІВ Шумейко О. В., Клименко О. В., Шумейко М. В., Савченко С. Є.**

**Резюме.** Аналіз наукових досліджень і теоретичної бази фармакодинаміки і фармакокінетики засобів, що впливають на тонус і скоротливу активність міометрія свідчить про практичне значення для студентів патогенезу порушень скорочувальної функції міометрія, розробки ефективної і раціональної фармакотерапії. Завдання викладання студентам медичних факультетів на лекціях і практичних заняттях основних понять щодо попередження передчасних пологів, зупинки маткових кровотеч, прискорення інволюції матки, сприятиме ґрунтовному засвоєнню студентами теоретичної бази для вивчення гінекології та інших клінічних дисциплін.

**Ключові слова:** фармакологія, кредитно-модульна система, ECTS, науково-методичні основи.

**УДК 37. 016:61**

### **НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРЕПОДАВАНИЯ ФАРМАКОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ТОНУС И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОМЕТРИЯ СТУДЕНТАМ МЕДИЦИНСКИХ ФАКУЛЬТЕТОВ**

**Шумейко Е. В., Клименко Е. В., Шумейко Н. В., Савченко С. Е.**

**Резюме.** Анализ научных исследований и теоретической базы фармакодинамики и фармакокинетики средств, влияющих на тонус и сократительную активность миометрия свидетельствует о практическом значении для студентов патогенеза нарушения сократительной функции миометрия, разработки эффективной и рациональной фармакотерапии. Задача преподавания студентам медицинских факультетов на лекциях и практических занятиях основных понятий относительно предупреждения преждевременных родов, остановки маточных кровотечений, ускорения инволюции матки, будет способствовать основательному усвоению студентами теоретической базы для изучения гинекологии и других клинических дисциплин.

**Ключевые слова:** фармакология, кредитно-модульная система, ECTS, научно-методические основы.

**UDC 37. 016:61**

### **Methodological Bases of Teaching Remedy Pharmacology which Influence on the Myometrium Tone and Contractile Activity for the Students of Medical Faculties**

**Shumeyko O. V., Klymenko O. V., Shumeyko M. V., Savchenko S. Ye.**

**Abstract.** According to statistics, in Ukraine among the drugs that affect the tone and the contractile activity of the myometrium, take a special place for drugs stop uterine bleeding (sporynya drugs, oxytocin, prostaglandins, etc.). Labour activities can be controlled using pharmacological remedies (under the labour activity deceleration or very painful contractions), to prevent miscarriage and premature birth. Pharmacological regulation of the myometrium contractile function is based on the use of endogenous substances or drugs that alter neural or humoral effects on the uterus.

Thus, the problem of adequate pharmacological influence has changed into medical and social. Therefore there is a need for a more thorough teaching students pharmacology and clinical pharmacology of drugs that affect the tone and the contractile activity of the myometrium.

An essential condition for credit- modular training to intensify training time students that aims to get people who are studying at the university, knowledge and skills, domain skills learning in higher education and practice in the medical establishments and institutions qualitatively that comply with ECTS, the integration of modern Ukraine medicine into the European space.

The students at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, National Medical University named after O. O. Bogomolets based on the principles of providing guidance and information of the educational process with elements of self-study, as well as the introduction of new effective forms of control knowledge – skills. In



lectures and workshops for better students understanding of pharmacological correction features of myometrium contractile activity it is more advisable to thoroughly teach the features of prescribing based on the severity of the disease, the threat of uterine bleeding, premature birth, pregnancy, severity of menopausal disorders. Particular attention should be given to the appointment of a contraindication for pregnant and lactating women and their accessory effects. Students should be able to assist under urgent conditions – threatened miscarriage, uterine bleeding.

According to the program of pharmacy practice lesson « Drugs which influence on the tone and the contractile activity of the myometrium » provides a detailed review of the teacher organization some theoretical statements on the topic for students and the development of skills in their practical application by the individual student performance of various tasks.

Methodological recommendations for teachers and guidelines for students with training and work at the practice lesson have been made at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology.

Under the present conditions of high school work, when one of the important indicators of its effectiveness should be the independent work of students, the role of books, especially text books, is growing. Independent students work through a system of teaching tools provided for the study of a particular discipline, including: books; educational and methodological recommendations, etc.

*Conclusion.* Organization of educational process is based on the law of Ukraine «On Education,» state education standards and other legislative acts of Ukraine on Education. Analysis of studies of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of drugs affecting the tone and the contractile activity of the myometrium indicates that this section is essential for students' understanding of the pathogenesis of myometrium contractile function disorders and develops effective and rational pharmacotherapy. Scientific research works of scientists from different countries laid the foundations of pharmacotherapy violations myometrium contractile function, to substantiate the need for early diagnosis and treatment.

**Key words:** pharmacology, credit- modular system, ECTS, scientific and methodological principles.

Стаття надійшла 22. 05. 2014 р.