

Инфузионная терапия в период беременности

Беременные женщины представляют особую категорию пациентов не только для акушеров-гинекологов, но и для врачей общей практики. На сегодняшний день объективной реальностью стало широкое использование лекарственных средств во время беременности вследствие ухудшения здоровья женщин репродуктивного возраста и увеличения среднего возраста первородящих.

Глубокие качественные и количественные изменения метаболизма, увеличение нагрузки на все органы и системы (прежде всего сердечно-сосудистую) провоцируют развитие многих патологических состояний, ассоциированных с беременностью, а также манифестацию латентных нарушений. При этом физиологические и патологические изменения в организме беременной женщины способствуют модификации фармакодинамических и фармакокинетических свойств назначаемых лекарственных препаратов, что значительно осложняет необходимое медикаментозное лечение. Поэтому особенности фармакотерапии беременных представляют интерес для любого специалиста, которому приходится консультировать и лечить эту группу пациентов.



15-16 марта в г. Виннице состоялась научно-практическая конференция «Терапевтические чтения 2017. Достижения и перспективы». Аспекты применения инфузионной терапии

в акушерстве проанализировал **член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Исаакович Медведь.**

— С общей точки зрения, беременность — это радостный, хоть и тревожный период в жизни женщины. С точки зрения врача-терапевта, беременность является периодом, при котором в организме происходят значительные фазные, гемодинамические, респираторные, гормонально-метаболические изменения. Все они являются обратимыми, что подчеркивает их физиологичность.

Вместе с тем нагрузка на органы и системы беременной существенно возрастает, в частности:

- объем циркулирующей крови (ОЦК) увеличивается минимум на 35-50%;
- происходит гиперволемическая гемодилюция за счет увеличения объема циркулирующей плазмы;
- появляется третий круг кровообращения с постоянным повышением объема кровообращения по мере увеличения срока гестации (на исходе беременности приблизительно 800 мл/мин, 20-25% минутного объема крови);
- увеличиваются потребление кислорода на 16%, минутный объем дыхания — на 40%;
- повышаются уровни эстрогенов (≥ 100 раз) и прогестерона (≥ 10 раз);
- в 1,5 раза усиливается скорость клубочковой фильтрации, при этом в норме концентрация креатинина снижается от I к III триместру.

Патологические состояния, ассоциированные с беременностью

Беременность обуславливает развитие определенных состояний, которые являются результатом адаптационных изменений в организме женщины:

- кетогенность и диабетогенность (лактоген, синтезируемый плацентой,

регулирует метаболические процессы в организме матери, направленные на обеспечение роста и развития плода, и благодаря антиинсулиновому действию усиливает процессы гликогенолиза в печени, снижая толерантность организма к глюкозе и усиливая липолиз; у 18-20% женщин, которые до беременности не имели нарушений толерантности к глюкозе, развивается гестационный диабет);

- тромбогенность (специфический гормональный фон определяет снижение венозного тонуса, физиологическое расширение стенок вен с возникновением клапанной недостаточности, сгущение крови и повышение концентрации факторов свертывания; риск венозной тромбозии повышается в 12 раз);

- иммуносупрессивность (фетоплацентарный комплекс продуцирует факторы, способствующие подавлению активности иммунной системы женщины на протяжении беременности и усилению толерантности к плоду, который на 50% является аллотрансплантатом);

- аорто-кавальная компрессия (увеличение матки во время беременности сопряжено с повышением давления на магистральные сосуды брюшной полости, что может сопровождаться клиническими проявлениями синдрома нижней полой вены).

Все вышеописанные адаптационные изменения создают предпосылки к развитию осложнений, которые определяются как патология, ассоциированная с беременностью:

- гестационный диабет (18-20%);
- тромбоцитопения беременных (3-5%);
- послеродовая кардиомиопатия (средняя частота — 1 случай на 10 000 родов;

Категория	Характеристика
A	Безопасные (доказано отсутствие риска)
B	Условно безопасные (риск не доказан)
C	Потенциально опасные (риск нельзя исключить)
D	Опасные (риск доказан)
X	Вредные (риск превышает пользу)

Состояние	Мишень ИТ	Раствор для ИТ
Чрезмерная рвота беременных	Изотоническая дегидратация Кетоз	• ГЭК (Гексодез) • Изотонические кристаллоиды • Ксилат
Синдром гиперстимуляции яичников	Изотоническая дегидратация	• Альбумин 10% • ГЭК (Гексодез) • Изотонические кристаллоиды
Недиабетический кетоз	Кетоновые тела	Ксилат
Маловодие	Избрана эмпирически	Гипо- или изотонические кристаллоиды (глюкоза 5%, NaCl 0,45%)
Несахарный диабет у беременных	Гипертоническая дегидратация	Гипотонические кристаллоиды (глюкоза 5%, раствор Рингера лактат)
Преэклампсия	Гиповолемия Дефицит NO	• Изотонические кристаллоиды • Реосорбилакт • ГЭК (Гексодез) • Тивортин
Синдром задержки роста плода	Гиповолемия Дефицит NO	• Тивортин • Реосорбилакт

клинически проявляется как крайне тяжелая дилатационная кардиомиопатия, которая тем не менее имеет обратимый характер с возможностью полного восстановления архитектоники миокарда);

- акушерский холестаз (внутрипеченочный холестаз беременных, встречаемость 1:500);
- острая жировая дистрофия печени (одно из наиболее тяжелых осложнений беременности, сопряженное с высокими показателями материнской и перинатальной смертности).

Особенности медикаментозной терапии в период беременности

Количественные и качественные изменения состояния организма во время нормально протекающей беременности обуславливают существенные изменения фармакокинетики лекарственных средств (ЛС):

- нарушения абсорбции (замедление всасывания ЛС в желудке и их пребывания в кишечнике из-за снижения моторной и секреторной функций желудочно-кишечного тракта — ЖКТ);
- увеличение объема распределения как липофильных, так и гидрофильных ЛС вследствие физиологической гемодилюции;
- уменьшение связывания ЛС с белками плазмы (в силу снижения связывающей способности альбумина и умеренной гипоальбуминемии);
- разнонаправленные изменения биотрансформации/метаболизма, экскреции/

элиминации ЛС (увеличение свободной части ЛС сопровождается, с одной стороны, повышением тканевой диффузии и терапевтической активности препаратов, а с другой — ускорением их трансформации и выведения).

Появляются и принципиально новые факторы, влияющие на фармакокинетику ЛС:

- трансплацентарный переход препаратов (в амниотическую жидкость и организм плода);
- участие плаценты в метаболизме ЛС;
- влияние на тонус матки препаратов, которые назначаются с иной терапевтической целью;
- влияние на эмбрион/плод.

Следует отметить, что патологическая беременность вносит дополнительные изменения в фармакокинетику ЛС.

Учитывая значение фармакокинетических особенностей медикаментозной терапии при беременности, а также наличие клинических ситуаций, при которых медикаментозная терапия не имеет альтернативы, FDA (Food and Drug Administration) в 1980 г. разработало классификацию ЛС в зависимости от степени риска и уровня тератогенности, что отражено в таблице 1.

На сегодняшний день ЛС категории А, которые могут применяться без ограничений в разные сроки беременности, в арсенале клиницистов крайне мало. ЛС, относящиеся к категории В, могут назначаться при беременности по соответствующим показаниям. Препараты, классифицирующиеся как категория С, могут ограниченно применяться у беременных в том случае, когда невозможно найти адекватную альтернативу. ЛС категории D могут использоваться по жизненным показаниям с обязательным информированием беременной о возможных последствиях их употребления. ЛС категории Х абсолютно противопоказаны как беременным, так и женщинам, планирующим беременность.

К сожалению, следует заметить, что данное разделение препаратов на категории пока не нашло отражения в инструкциях к их применению. Так, в разделе «Противопоказания» производители часто указывают, что соотношение польза/риск при применении во время беременности должен оценить врач, хотя точных данных касательно указанного критерия для многих ЛС на сегодняшний день (в силу разных причин) не существует. Поэтому клиницисты, принимая решение о назначении определенных ЛС беременным женщинам, ориентируются на дополнительные признаки (в том числе и классификацию FDA).

Что касается растворов для инфузионной терапии (ИТ), кристаллоиды можно отнести к категории В, коллоидные растворы — С, широко используемые в клинической практике многоатомные спирты — с большей вероятностью к категории С, другие препараты специальных ЛС беременным женщинам, ориентируются на дополнительные признаки (в том числе и классификацию FDA).

Средства ИТ

ИТ является одним из основных методов лечения патологических состояний и осложнений беременности. Стратегия ИТ направлена на нормализацию реологических и коагуляционных свойств крови, маточно-плацентарного кровообращения. Применение неинтенсивной ИТ у беременных способствует дезинтоксикации, улучшению

Инфузионный раствор	Осмолярность (мосм/л)
Кристаллоиды	
Натрия хлорид 0,9%	308
Раствор Рингера	320
Раствор Рингера лактат	270
Глюкоза 5%	278
Глюкоза 10%	556
Коллоиды	
Альбумин 5%	290
ГЭК (200/0,5) 6%	309
ГЭК (450/0,7) 6%	300
Многоатомные спирты	
Реосорбилакт	900
Сорбилакт	1670
Ксилат	610

Примечание: ГЭК — гидроксизилкрахмал.

микроциркуляції, газообмена, антиоксидантної захисті.

При назначенні ІТ принципіальним питанням є осмолярність розчину. Осмотична активність (осмолярність) характеризує обмін рідини між судиною і тканиною, визначається концентрацією іонів натрію, калію, хлору, глюкози, мочевины і др.; нормальна осмолярність плазми становить 290 мОсм/л. При вагітності цей показник знижується до 280 мОсм/л за рахунок збільшення ОЦК, гемоділюції і зменшення концентрації іонів і мікроелементів, що необхідно врахувати при ІТ для запобігання розвитку небажаних ефектів. Осмолярність інфузійних розчинів, найбільш часто застосовуваних в клінічній практиці, наведена в таблиці 2.

Для практичного лікаря важливо знати, що при ІТ ізотонічними розчинами (осмолярність рівна осмолярності плазми) 25% їх об'єму залишається в судинному руслі, а 75% виходить за його межі; при використанні гіпотонічних розчинів (осмолярність нижче осмолярності плазми) більше 70% їх об'єму розподіляється в міжклітинному просторі, а в разі застосування гіпертонічних розчинів (осмолярність вище осмолярності плазми) рідина з міжклітинного простору надходить в судинне русло. Тому для забезпечення адекватної ІТ необхідно врахувати тип дегідратації, який спостерігається при тому чи іншому ускладненні вагітності (табл. 3).

Слід зазначити, що в Україні при загальному падінні системи охорони здоров'я розвиток допоміжних репродуктивних технологій знаходиться на європейському рівні, тому все частіше зустрічається синдром гіперстимуляції яєчників – ятрогенне ускладнення програм екстракорпорального запліднення (ЕКО). Основними патогенетичними механізмами даного синдрому є:

- посилення ангиогенезу через утворення великої кількості жовтих тіл при стимуляції функції яєчників;
- збільшення судинної проникності і масивний вихід плазми в брюшну, а в тяжких випадках – в плевральну і перикардіальну порожнини.

Внаслідок цього виникають зменшення ОЦК, ішемія і порушення функцій тканин і органів, тромботичні ускладнення.

На сьогоднішній день в програмах ІТ ускладнень вагітності не рекомендується використовувати похідні полівинілпирролідону (не виводяться з організму належним чином), колоїди на основі декстрану (небажаний вплив на систему гемостазу), 0,9% розчин NaCl (недостатньо сбалансований) і 5% розчин глюкози (за винятком деяких випадків, коли його введення необхідно).

Собственный опыт применения средств неинтенсивной ИТ в отделении внутренней патологии беременных

З метою корекції гіповолемії, дегідратації і детоксикації, а також покращення гемодинаміки і реологічних властивостей крові при ускладненні вагітності найбільш часто застосовуються Реосорбілакт, Ксилат, Гекодез, Тивортин.

Реосорбілакт (сорбітол, натрія лактат і др.) є одним з найбільш сбалансованих розчинів, забезпечуючи комплексне фармакологічне вплив. Гіперосмолярність розчину сприяє вираженому

детоксикаційному ефекту, покращує мікроциркуляцію і реологічні властивості крові.

Ксилат (ксиліт, натрія ацетат) – багатокомпонентний гіперосмолярний розчин, надає антикетогенний, азотсберігаючий і ліпотропний ефект. При цьому ксилітол, що міститься в розчині, не впливає на рівень глюкози крові і сприяє секреції ендогенного інсуліну, а натрія ацетат забезпечує корекцію ацидозу без різких коливань рН.

Гекодез є 6% розчином ГЭК (200/0,5) і застосовується як плазмозамінитель з вираженим волемічним ефектом. Препарат сприяє підтримці онкотичного тиску плазми, утримуючи тим самим

рідину в судинному руслі, знижує проникність стінок капілярів, що призводить до швидкої нормалізації мікроциркуляції і центральної гемодинаміки.

Тивортин (L-аргінин) застосовується в комплексній терапії токсикозів (гестозів) і інших ускладнень вагітності. Амінокислота L-аргінин – субстрат для синтезу оксиду азоту в організмі – бере участь в регуляції внутрішньоклітинного метаболізму. При нормальному перебігу вагітності з II триместру спостерігається збільшення вмісту L-аргініну в крові, а при гестозі (особливо преєклампсії) – зниження, що провокує розвиток різних ускладнень. Застосування Тивортину

дозволяє ефективно знизити частоту не тільки преєклампсії, але і інших ускладнень вагітності (фетоплацентарна недостатність, затримка росту плода, загроза передчасних пологів).

Таким чином, основними завданнями ІТ в період вагітності є усунення дефіциту ОЦК і компенсація патологічних втрат рідини, іонів, мікроелементів. При цьому успіх проведення ІТ в значній мірі визначається своєчасністю діагностики патологічних станів і адекватним вибором інфузійних розчинів з урахуванням особливостей гомеостазу при вагітності.

Підготувала **Наталія Позднякова**

3y

www.tivortin.com



Тивортин. Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/8954/01/01 до 13.09.2018.
Тивортин аспартат. Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/9941/01/01 до 29.07.2019.

ТИВОРТІН®
аспартат

Створений для фізіологічного перебігу вагітності!



**Фізіологічний перебіг вагітності –
ключ до народження
здорової дитини**

Інформація для професійної діяльності спеціалістів медицини і фармації, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях та для розповсюдження на семінарах і конференціях з медичної тематики. Інформація наведена в скороченому вигляді. Перед призначенням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування. Тивортин. **Склад:** 1 мл містить 42 мг L-arginini hydrochloridum. Розчин для інфузії 100 мл. Тивортин аспартат. 1 мл розчину містить L-аргініну аспартату 200 мг. Розчин оральний по 100 мл, 200 мл у флаконі. **Показання.** Артеріальна гіпертензія, міокардіопатія, гострі та хронічні гепатити різної етіології, гіперамоніємія, гіпоксичні стани, астеничні стани в процесі реконвалесценції, в тому числі після інфекційних захворювань та оперативних втручань, метаболічний алкалоз, зниження функції вилочкової залози, затримка розвитку плода і преєклампсія та ін. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату. Тяжкі порушення функції нирок, гіперхлоремічний ацидоз; алергічні реакції в анамнезі; застосування калійзберігаючих діуретиків, а також спіронолактону. **Побічні реакції.** гіпертермія, сухість у роті, нудота, реакції гіперчутливості, головний біль, запаморочення, слабкість, частіше при перевищенні швидкості введення, гіперкаліємія та ін.