

УДК 618.3-06:616.12-007.2-08

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, Л.П. Бутенко, А.А. Огородник

Антиэметическая терапия раннего токсикоза у беременных с врожденными пороками сердца

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.3(67):35-37; doi 10.15574/PP.2016.67.35

Цель — изучить эффективность применения препарата Юнорм (Юрия-Фарм) в лечении раннего токсикоза тяжелой степени у беременных с сердечно-сосудистой патологией и анемией.

Пациенты и методы. Нами обследованы 28 женщин с врожденными пороками сердца и анемией, которые получали препарат Юнорм (Юрия-Фарм) внутривенно капельно по 2 мл (4 мг ондансетрона) в сутки (в тяжелых случаях дважды в сутки) с целью купирования рвоты и тошноты как проявления раннего токсикоза средней и тяжелой степени у беременных.

Результаты. Установлена высокая эффективность и безопасность назначаемого внутривенно препарата Юнорм (ондансетрон) для лечения тошноты и рвоты во время беременности. Безопасность использования препарата в период гестации подтверждена отсутствием существенных побочных эффектов у женщины, значимых изменений состояния плода и новорожденного.

Выводы. По своему профилю безопасности ондансетрон относится к категории В по классификации FDA и может быть рекомендован как эффективный и безопасный антиэметик для применения в акушерской практике.

Ключевые слова: токсикоз беременных, сердечно-сосудистая патология, анемия, антиэметическая терапия.

Введение

Ранний токсикоз беременных наблюдается у 50–80% женщин, при этом примерно 15% из них требуется применение противорвотных препаратов [4, 6]. У 0,5–2,0% беременных рвота имеет неукротимый характер и ассоциируется с дегидратацией. Этот симптомокомплекс получил название «hyperemesis gravidarum».

В настоящее время нет единого представления об этиологии и патогенезе ранних токсикозов. Не обсуждается только один этиологический момент — наличие беременности (плодного яйца). Существует множество теорий, объясняющих механизм развития раннего токсикоза: рефлекторная, неврогенная, гормональная, аллергическая, иммунная, кортико-висцеральная. В патогенезе раннего токсикоза ведущую роль играет нарушение функционального состояния центральной нервной системы. В ранние сроки беременности симптомы токсикоза проявляются расстройством функции желудочно-кишечного тракта. Пищевые рефлексы связаны с вегетативными центрами диэнцефальной области головного мозга. Поступающие в эту область от периферийных рецепторов афферентные сигналы могут носить извращенный характер (либо из-за изменений в рецепторах матки, либо в проводящих путях), возможны также нарушения и в самих центрах диэнцефальной области, способных повлиять на характер ответных эфферентных импульсов. При нарушенной чувствительности диэнцефальной области быстро наступает изменение рефлекторных реакций, нарушение пищевых функций: потеря аппетита, тошнота, слюнотечение, рвота [4].

К сожалению, пик тошноты и рвоты в первом триместре беременности совпадает с наибольшей восприимчивостью плода к тератогенному действию лекарственных препаратов [3].

Важнейшим достижением в профилактике острой тошноты и рвоты являются разработка и клиническое внедрение антагонистов рецепторов серотонина. Эти препараты блокируют рецепторы серотонина, расположенные в хеморецепторной зоне или на нервных окончаниях *n. vagus*, и тем самым препятствуют передаче возбуждающего сигнала в рвотный центр.

Среди препаратов для лечения тошноты и рвоты во время беременности наиболее часто применяется современный антагонист серотониновых рецепторов 3-го типа (5-НТ3) ондансетрон (Mitchell et al., 2011).

Ондансетрон остается наиболее часто назначаемым противорвотным препаратом беременным женщинам. Несмотря на частое off-label-применение, данные о влиянии ондансетрона на развивающийся плод ограничены и противоречивы [1, 5].

В 2004 г. исследователи из Канады и Австралии опубликовали результаты когортного исследования, сравнив частоту выкидышей, мертворождений и больших врожденных дефектов у беременных женщин, получавших ондансетрон, другие противорвотные препараты или не получавших противорвотные препараты ($n=176$ в каждой группе). Все женщины, получавшие ондансетрон, были в первом триместре беременности. Существенных различий между всеми группами по неблагоприятным исходам беременности не выявлено [10].

Датские исследователи сообщили о результатах крупного когортного исследования, где оценивались 1970 случаев беременности, в которых женщины получали ондансетрон в первом триместре с 2004 по 2011 гг. Данные взяты из Медицинского реестра рождений и Национального реестра пациентов Дании. Беременные женщины, получавшие ондансетрон в первом триместре, были рандомизированы в отношении 1:4 с беременными, не получавшими ондансетрон. Одна половина рецептов на ондансетрон была заполнена до 10 недель беременности, а другая — после 10 недель. В сравнении с беременными, не получавшими исследуемый препарат, назначение ондансетрона не ассоциировалось с увеличенным риском по выкидышам, мертворождению, большим врожденным дефектам или преждевременным родам [8].

Шведские исследователи, используя Шведский медицинский реестр рождений и Шведский реестр препаратов, выписываемых по рецепту, собрали данные об использовании ондансетрона в ранние сроки беременности. В период с 1998 по 2012 гг. 1349 женщин получали ондансетрон в ранние сроки беременности. Назначение ондансетрона не ассоциировалось с повышенным риском

Таблица

**Эффективность проводимой
антиэметической терапии**

Состояние	Эффект от начала лечения через				
	8 часов	16 часов	24 часа	2 суток	3 суток
Отсутствие или значительное уменьшение рвоты, абс. (%)	4 (14,2)	8 (28,5)	14 (50)	21 (75)	24 (85,7)
Отсутствие или значительное уменьшение тошноты, абс. (%)	7 (28)	10 (35,7)	12 (42,8)	18 (64,2)	21 (75)
Отсутствие или значительное уменьшение саливации, абс. (%)	10 (35,7)	10 (35,7)	18 (64,2)	21 (75)	26 (92,8)
Улучшение или полное восстановление аппетита, абс. (%)	8 (28,5)	18 (64,2)	21 (75)	24 (85,7)	24 (85,7)

возникновения тяжелых врожденных дефектов; однако частота врожденных пороков сердца была в 1,6 раза выше, а возникновение дефекта сердечной перегородки — в 2,1 раза чаще в группе женщин, принимавших ондансетрон в ранние сроки беременности [2].

По современным рекомендациям, ондансетрон не следует назначать как вариант первой линии лечения тошноты и рвоты у беременных. Стартовое лечение тошноты и рвоты у беременных заключается в изменении образа жизни и диеты. Применение препарата обосновано в случаях раннего токсикоза тяжелой степени, когда женщина страдает многократной рвотой и отсутствует эффект от других медикаментов [9, 10].

Учитывая вышеуказанное, целесообразным в лечении тяжелой степени раннего токсикоза беременных является назначение препарата Юнорм производства Юрия-Фарм (1 мл ондансетрона гидрохлорида дигидрата в пересчете на ондансетрон 2 мг); Юнорм (ондансетрон) — сильнодействующий высокоселективный антагонист 5НТ₃ (серотониновых) рецепторов. Препарат предупреждает или устраняет тошноту и рвоту. Механизм действия ондансетрона до конца не выяснен. Возможно, препарат блокирует возникновение рвотного рефлекса, обнаруживая антагонистическое действие в отношении 5НТ₃ рецепторов, которые локализируются в нейронах как периферической, так и центральной нервной системы. Препарат уменьшает психомоторную активность пациента и не оказывает седативного эффекта.

Цель работы — изучить эффективность применения препарата Юнорм (Юрия-Фарм) в лечении раннего токсикоза тяжелой степени у беременных с сердечно-сосудистой патологией и анемией.

Материалы и методы исследования

Нами обследованы 28 женщин с врожденными пороками сердца и анемией, которые получали препарат Юнорм (Юрия-Фарм) внутривенно капельно по 2 мл (4 мг ондансетрона) в сутки (в тяжелых случаях дважды в сутки) с целью купирования рвоты и тошноты как проявления раннего токсикоза средней и тяжелой степени у беременных.

Результаты исследования и их обсуждение

Все женщины получали традиционную дезинтоксикационную терапию, рекомендованную для применения беременным. В качестве антиэметика все женщины получали препарат Юнорм (Юрия-Фарм).

Пациентки вели дневник, в котором оценивали субъективные и объективные показатели через 8, 16, 24 часа от начала лечения, а также на протяжении вторых и третьих суток проведения антиэметической терапии.

По данным таблицы, значительное уменьшение или отсутствие рвоты наблюдалось у 50% обследуемых беременных в первые сутки от начала лечения, а на второй и третий день этот показатель достигал соответственно 75% и 85,7%. В клинике беременности высокого риска особенно важно достичь прекращения рвоты, так как потеря электролитов, микроэлементов, жидкости может привести к ухудшению состояния женщин с врожденными пороками сердца, а также к усугублению или развитию сердечной недостаточности и железодефицитной анемии.

Также эффективность лечения доказывается улучшением или восстановлением аппетита и отсутствием или снижением гиперсаливации уже в первые сутки от начала лечения (таблица).

Следует отметить, что существенных побочных эффектов после применения препарата Юнорм не выявлено.

Восстановление аппетита, отсутствие рвоты, тошноты и нормализация слюноотделения способствуют значительному улучшению настроения и общего психоэмоционального состояния женщины, что особенно важно у данного контингента беременных.

Назначение препарата Юнорм во время беременности не ассоциировалось с повышенным риском спонтанного аборта, мертворождений, значимых врожденных пороков, преждевременных родов. У 4 (14,2%) беременных отмечалось рождение ребенка с низкой массой тела, а у 3 (10,7%) — гипотрофия новорожденных. У этих женщин исходно была диагностирована сердечная недостаточность II-A степени и выраженная плацентарная недостаточность с сосудистым компонентом, что и определило рождение маловесных и гипотрофических детей. Таким образом, назначение ондансетрона в ранние сроки беременности не несет серьезных рисков для плода.

Выводы

Результаты приведенных исследований свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности назначаемого внутривенно препарата Юнорм (ондансетрон) для лечения тошноты и рвоты во время беременности. Безопасность использования препарата в период гестации подтверждается отсутствием существенных побочных эффектов у женщины, значимых изменений состояния плода и новорожденного. По своему профилю безопасности ондансетрон относится к категории В по классификации FDA и может быть рекомендован как эффективный и безопасный антиэметик для применения в акушерской практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Comparison of antiemetics for nausea and vomiting of pregnancy in an emergency department setting / E.A. Mayhall, R. Gray, V. Lopes, K.A. Matteson // *Am. J. Emerg. Med.* — 2015. — Vol. 33. — P. 882—886.
2. Danielsson B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant / B. Danielsson, B.N. Wikner, B. Kallen // *Reprod Toxicol.* — 2014. — Vol. 50. — P. 134—137.
3. Ebrahimi N. Optimal management of nausea and vomiting of pregnancy / N. Ebrahimi, C. Maltepe, A. Einarson // *Int. J. Womens Health.* — 2010. — Vol. 2. — P. 241—248.
4. Lee N.M. Nausea and vomiting of pregnancy / N.M. Lee, S. Saha // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2011. — Vol. 40. — P. 309—334.
5. National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976—2008 / A.A. Mitchell, S.M. Gilboa, M.M. Werler [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* — 2011. — Vol. 205. — P. 51.e1—8.
6. National Birth Defects Prevention Study. Medications used to treat nausea and vomiting of pregnancy and risk of selected birth defects / M. Anderka, A.A. Mitchell, C. Louik [et al.] // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* — 2012. — Vol. 94. — P. 22—30.
7. Nausea and vomiting of pregnancy: Educational Series on Women's Health / American Professors in Gynecology and Obstetrics. 2015.
8. Pasternak B. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes / B. Pasternak, H. Svanstrom, A. Hviid // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368. — P. 814—823.
9. Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy / American College of Obstetricians and Gynecologist // *Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 103. — P. 803—814.
10. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: A prospective comparative study // A. Einarson, C. Maltepe, Y. Navioz [et al.] // *BJOG.* — 2004. — Vol. 111. — P. 940—943.

Антиеметична терапія раннього токсикозу у вагітних із вродженими вадами серця

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, Л.П. Бутенко, А.О. Огородник

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

Мета — вивчити ефективність застосування препарату Юнорм (Юрія-Фарм) у лікуванні раннього токсикозу тяжкого ступеня у вагітних із серцево-судинною патологією і анемією.**Пацієнти та методи.** Нами обстежено 28 жінок із вродженими вадами серця та анемією, які отримували препарат Юнорм (Юрія-Фарм) внутрішньовенно краплинно по 2 мл (4 мг ондасетрону) на добу (у тяжких випадках двічі на добу) з метою купірування блювання і нудоти як прояву раннього токсикозу середнього і тяжкого ступеня у вагітних.**Результати.** Встановлено високу ефективність та безпечність призначеного внутрішньовенно препарату Юнорм (ондасетрон) для лікування нудоти і блювання під час вагітності. Безпека використання препарату в період гестації підтверджена відсутністю істотних побічних ефектів у жінки, значущих змін стану плода і новонародженого.**Висновки.** За своїм профілем безпеки ондасетрон відноситься до категорії В за класифікацією FDA і може бути рекомендований як ефективний та безпечний антиеметик для застосування в акушерській практиці.**Ключові слова:** токсикоз вагітних, серцево-судинна патологія, анемія, антиеметична терапія.**Antiemetic therapy of early toxicity in pregnant women with congenital heart disease**

I. V. Davydova, A. Yu. Limanskaya, L. P. Butenko, A. A. Ogorodnik

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine», Kiev

Objective — to study the effectiveness of the Yunorm (Yuria- Farm) in the treatment of early severe toxicity in pregnant women with cardiovascular disease and anemia.**Patients and methods.** We examined 28 women with congenital heart disease and anemia who had received Yunorm (Yuria- Farm) intravenously by 2 ml (4 mg of ondansetron) per day (in severe cases twice a day) for the relief of emesis and nausea as a manifestation of moderate and severe early toxicity in pregnant women.**Results.** The high efficiency and safety of Yunorm (ondansetron) preparation, which was administrated intravenously for the treatment of nausea and vomiting during pregnancy is found. The safety of the use during gestation period was confirmed by the absence of significant side effects in women, significant changes in the fetus state and newborn.**Conclusions.** According to its safety profile ondansetron is qualified as B according to the FDA classification and can be recommended as an effective and safe anti-emetic preparation for use in obstetric practice.**Key words:** toxemia of pregnancy, cardiovascular disease, anemia, antiemetic therapy.

Сведения об авторах:

Давидова Юлия Владимировна — д.мед.н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.**Шевчук Е.В.** — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.**Лиманская Алиса Юрьевна** — к.мед.н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Бутенко Л.П. — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8.**Огородник Артем Александрович** - к.мед.н., врач отделения экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 17.09.2016 г.