

И. Б. Михайлов

В. К. Ярославский

**ОСНОВЫ
ФАРМАКОТЕРАПИИ
В АКУШЕРСТВЕ
И ГИНЕКОЛОГИИ**



618(02)
M 690

И. Б. Михайлов, В. К. Ярославский

**ОСНОВЫ
ФАРМАКОТЕРАПИИ
В АКУШЕРСТВЕ
И ГИНЕКОЛОГИИ**

Samarqand Tibbiyot
Institut: kutubxonasi
Iov. № 311988

«Фоллиант»
Санкт-Петербург
2001 г.

Рецензент:

Д. К. Костючек — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова.

Авторы:

И. Б. Михайлов — доктор медицинских наук, профессор, член корреспондент РАЕН, заведующий кафедрой клинической фармакологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии.

В. К. Ярославский — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии.

Михайлов И. Б., Ярославский В. К.

«Основы фармакотерапии в акушерстве и гинекологии». — Руководство для врачей. — СПб.: «Фоллиант», 2001. — 256 с.

ISBN 5-93929-019-1

В руководстве изложены сведения о наиболее важных и часто встречающихся патологических состояниях в акушерстве и гинекологии, требующих медикаментозного лечения.

В книге освещены современные представления об этиологии, патогенезе, клинике и лечении конкретных патологических форм, даны их классификации.

В каждом разделе приведена клинико-фармакологическая характеристика основных препаратов, которая позволит врачу сделать единственно правильный выбор лекарственного средства для конкретного больного.

Книга рассчитана на акушеров-гинекологов, врачей других специальностей, клинических ординаторов, интернов и студентов-медиков старших курсов.

© «Фоллиант», оформление 2001

© Михайлов И. Б., 2001

© Ярославский В. К., 2001

ВВЕДЕНИЕ

Под рациональной фармакотерапией понимают правильно выбранный препарат (а чаще несколько препаратов) в определенной клинической ситуации. Выбор оптимальных препаратов при акушерской патологии и гинекологических заболеваниях у конкретных женщин обусловлен клинико-фармакологической характеристикой лекарственных средств и особенностями этих состояний. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов включает следующие параметры: фармакодинамику, фармакокинетику, взаимодействие лекарств друг с другом и нежелательные эффекты, возникающие при их использовании.

Следует особо подчеркнуть наличие существенных особенностей фармакокинетики лекарственных средств у беременных женщин. Кроме того, назначая препарат беременной женщине, врач должен оценивать способность ксенобиотика проникать через плацентарный барьер, а также оказывать (накапливаясь в тканях плода) или не оказывать повреждающее действие на эмбрион, плод и ребенка после его рождения. Соотношение степени риска с потенциальной пользой от назначения лекарства является основной проблемой фармакотерапии вообще и особенно при беременности.

Крайне важно, используя то или иное лекарственное средство, правильно определить критерии для оценки эффективности и безопасности его применения.

Всем этим вопросам посвящено данное руководство. Книга предназначена, в первую очередь, для акушеров и гинекологов, однако она может представлять интерес

для врачей всех специальностей, а также клинических ординаторов, интернов и студентов старших курсов медицинских вузов.

Будем чрезвычайно благодарны за все сделанные замечания, которые постараемся учесть в ходе дальнейшей работы над Руководством.

Авторы

Глава 1
**ОБЩИЕ ВОПРОСЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
И ОСОБЕННОСТИ КИНЕТИКИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ
БЕРЕМЕННОСТИ**

Первая глава содержит материал, помогающий практическому врачу освоить специфическую терминологию, понятия и принципы клинко-фармакологического мышления.

1.1. ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВ

Знание фармакодинамики позволяет врачу осмысленно выбрать необходимый препарат для лечения конкретного заболевания или оказания помощи беременной женщине.

Фармакодинамика лекарств включает: а) механизм действия и б) фармакологические эффекты.

а) Механизм действия лекарств связан с их влиянием на физиологические, патофизиологические и биохимические процессы, происходящие в организме человека.

Многие лекарственные препараты по своему химическому строению похожи на биологически активные вещества (ацетилхолин, норадреналин, гистамин и т. д.), поэтому они могут имитировать их эффекты (например, соединяться и взаимодействовать с клеточными и субклеточными рецепторами) или, наоборот, препятствовать их действию (например, блокировать рецепторы или непосредственно связывать и делать неактивными специфические ферменты и транспортные сис-

темы, такие как циклооксигеназы, моноаминоксидазы, фосфодиэстеразы, ангиотензинпревращающий фермент, плазмин, ацетилхолинэстераза, мембранная Na^+ , K^+ -АТФ-аза и многие другие).

Лекарства могут оказывать свое действие и за счет их способности вступать в химическую реакцию (например, антациды нейтрализуют соляную кислоту в желудке; холестирамин или активированный уголь связывают токсические вещества в просвете кишечника и этим препятствуют их всасыванию и т. д.).

Существуют и другие способы воздействия на биологические процессы; они будут рассмотрены в соответствующих разделах.

б) Вторая составная часть фармакодинамики — фармакологические эффекты, на которых тоже основывается выбор лекарственного препарата при данной болезни. Важно знать об особенностях эффектов при встретившейся патологии в зависимости от возраста, пола больного, наличия беременности, характера и течения заболевания, сопутствующей патологии.

Таким образом, фармакодинамика вооружает врача научно обоснованными принципами рационального выбора фармакотерапии при данном заболевании или беременности. Кроме того, знание фармакодинамики необходимо также для правильного комбинирования лекарств и предвидения возможного возникновения нежелательных эффектов (см. далее).

1.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА ЛЕКАРСТВ

Знание фармакокинетики лекарственного средства дает врачу возможность осуществить индивидуальный подбор фармакотерапии данной больной или беременной, исходя из особенностей функции их организма.

Фармакокинетика изучает особенности поступления препарата в организм в зависимости от пути введения:

всасывание и биоусвояемость, связь с белками плазмы крови, распределение и элиминацию лекарств и их метаболитов из организма (подробно об этих параметрах см. ниже).

Следует отметить, что знание фармакокинетики препарата позволяет предвидеть появление нежелательных эффектов, а также помогает выбрать оптимальный режим дозирования при данном пути введения для того, чтобы обеспечить *терапевтическую концентрацию* лекарственного средства в области рецептора. Определить концентрацию препарата в области рецептора крайне сложно, поэтому на практике определяют его концентрацию в плазме (сыворотке) крови или слюне, последняя является безбелковым ультрафильтратом крови. Обычно концентрация вещества в слюне пропорциональна его свободной фракции в крови, не связанной с белками. Особенно важно определять концентрацию препаратов с **малой широтой терапевтического действия**. Терапевтическая широта — это интервал от минимальной концентрации, вызывающей терапевтический эффект, до минимальной токсической концентрации. Часто концентрацию лекарственного вещества в крови на протяжении курса лечения определяют повторно, производя **терапевтический мониторинг**. Обязательное условие мониторинга — наличие корреляции между концентрацией вещества и его фармакологическим эффектом. Крайне важно проводить терапевтический мониторинг в начале лечения и при изменении дозы назначаемого препарата. Определение концентрации ксенобиотика осуществляют различными способами: методом жидкостной и газо-жидкостной хроматографии, радиоиммунным, ферментно-химическим, полярографическим, спектрофотометрическим и другими методами.

Итак, выявление границ широты терапевтического действия лекарственного средства и оценка средних значений фармакокинетических параметров (о которых

будет рассказано ниже) дают возможность определиться с режимом дозирования, который обеспечит поддержание средней концентрации препарата в пределах терапевтического диапазона. Проблема индивидуализации терапии сводится при этом к расчету режима дозирования (количество однократно вводимого препарата и частота его назначения) в соответствии со значениями фармакокинетических характеристик лекарства у конкретного пациента. При отклонении концентрации препарата в большую или меньшую сторону за пределы терапевтического диапазона требуется коррекция режима дозирования: изменение кратности назначения или однократной дозы препарата. *Величина терапевтической дозы* может также меняться в зависимости от путей введения лекарственного вещества, желаемого терапевтического эффекта, наличия беременности, тяжести течения заболевания. Различают дозы, назначаемые на один прием (разовые), в течение суток (суточные), на курс лечения (курсовые). Лекарственное средство иногда назначают из расчета на 1 кг массы тела или на 1 м² поверхности тела. *Кратность назначения препарата* зависит от продолжительности сохранения терапевтической концентрации лекарства (в крови, моче, ликворе и т. п.) или его лечебного эффекта после однократного приема.

Далее нами будет рассмотрена характеристика фармакокинетических параметров лекарственных препаратов.

1.3. ХАРАКТЕРИСТИКА НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫХ ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Все пути введения лекарственных средств можно разделить на два вида: 1) без нарушения целостности кожных покровов — через рот (внутрь), через прямую кишку, ингаляционно, интраназально, трансдермально, интравлагинально и т. п.; 2) с нарушением целостности

кожных покровов — подкожно, внутримышечно, внутривенно, в полости плевры, брюшины, суставов, интраокулярно и т. п.

Наиболее частым, удобным и, как правило, экономически выгодным путем введения лекарств в организм является их прием через рот — внутрь. При приеме внутрь ксенобиотик для того, чтобы оказать резорбтивное действие, должен абсорбироваться со слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Причиной нарушения всасывания лекарственных средств может быть рвота, а в некоторых случаях — диарея или стеаторея. При беременности всасывание лекарств замедляется вследствие понижения перистальтики, худшего кровоснабжения слизистой оболочки и уменьшения объема секрета и вообще содержимого кишечника, необходимого для высвобождения препаратов из лекарственных форм и их растворения. Необходимо подчеркнуть, что замедление моторики желудка снижает скорость поступления лекарств в тонкие кишки (где всасывается большинство препаратов) и увеличивает время воздействия на них кислого содержимого желудочного сока (что приводит к разрушению кислотолабильных препаратов). Замедление же моторики тонких кишок нарушает перемешивание их содержимого, что уменьшает возможность контакта ксенобиотика со слизистой оболочкой, а следовательно — площадь его всасывания.

Следует отметить, что от скорости всасывания препарата будет зависеть значение пиковой концентрации, а следовательно — и выраженность эффекта, и продолжительность латентного периода до его появления. Это имеет особенно важное значение при однократном приеме лекарства (например, спазмолитического или обезболивающего средств и т. п.).

После абсорбции из желудочно-кишечного тракта лекарственное средство попадает в систему воротной (портальной) вены и в печень. Уже при первом про-

хождении через нее оно может подвергнуться биотрансформации (подробнее об этом см. ниже). После этого та доля лекарства от введенной внутрь дозы, которая поступает по полой вене в системный кровоток в активной форме, соответствует понятию биодоступности (или биодоступности) лекарства. Следует подчеркнуть, что инактивация препарата осуществляется уже и в просвете желудочно-кишечного тракта под влиянием пищеварительных соков, которых за сутки вырабатывается 2–2,5 литра, ферментов микрофлоры; некоторые лекарства могут связываться компонентами пищи. При беременности из-за уменьшения перистальтики кишок и увеличения времени пребывания ксенобиотика в их просвете вышеперечисленные причины инактивации лекарств приобретают особую значимость. Биотрансформация ксенобиотика может происходить не только в печени, но и в других органах, в частности, в клетках слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Весь же комплекс процессов, приводящих к инактивации лекарственного вещества до его попадания в системный кровоток, называется пресистемной элиминацией.

При сублингвальном и суббукальном введениях (разновидностях приема через рот) препарат не подвергается воздействиям пищеварительных и микробных ферментов, быстро всасывается (эффект наступает в 2–3 и более раз быстрее, чем при приеме внутрь) и попадает в системный кровоток через верхнюю полую вену, минуя печень. Пресистемная элиминация при таком введении либо совсем отсутствует, либо очень мала.

К энтеральному пути введения лекарства также относят его назначение через прямую кишку — ректально. В прямой кишке нет пищеварительных ферментов, препарат после всасывания попадает в систему нижней полой вены и далее, минуя печень, — в системный кровоток. При беременности происходит ме-

ханическое давление матки на вены таза и нижнюю полую вену, что препятствует полноценному оттоку крови из прямой кишки, поэтому поступление лекарств в системный кровоток понижено.

Существуют и отрицательные стороны этого способа введения: некоторое неудобство применения (особенно вне стационара); сравнительно небольшое всасывание препарата из-за ограниченной площади абсорбирующей поверхности и порой непродолжительного времени контакта лекарственного средства со слизистой оболочкой прямой кишки (беременной женщине бывает трудно удержать препарат в кишке); иногда препарат оказывает раздражающее действие и возникает проктит.

Ингаляционно вводят газообразные вещества, жидкости и аэрозоли. При назначении последних очень важен размер твердых частичек. Частицы размером 60 мкм и больше оседают на поверхности глотки и заглатываются в желудок, частицы размером 20 мкм проникают в терминальные бронхиолы, размером 6 мкм — в респираторные бронхиолы, размером 2 мкм — в предальвеолярный проход и 1 мкм — в альвеолы. Всасывание происходит в основном из глубоких отделов легких. Данный способ обеспечивает быстрое возникновение резорбтивных эффектов (особенно при введении липидорастворимых веществ), так как абсорбирующая поверхность легких лишь незначительно уступает желудочно-кишечному тракту и составляет около 100 м². Абсорбция веществ из дыхательных путей при беременности может возрастать, так как дыхательный объем увеличивается, и большее число частиц аэрозоля достигают альвеол. Одновременно возрастает и газообмен вследствие увеличения кровотока в легочных сосудах. Часто лекарственные препараты назначают ингаляционно с целью получения местного действия (бронходилатации, разжижение мокроты и т. д.).

Интраназально хорошо всасываются только липидорастворимые вещества. Подслизистое пространство носа имеет прямой контакт с субарахноидальным пространством обонятельной доли головного мозга. Этот путь введения чаще используют для препаратов, влияющих на центральную нервную систему. Например, таким способом иногда вводят фентанил (наркотический анальгетик), кетамин (средство общей анестезии) — для обезболивания; мидазолам (транквилизатор) — для премедикации перед наркотизированием и др.

Трансдермально примененные препараты чаще не используют для получения местного эффекта, но они способны создать в подкожной клетчатке депо, всосаться в кровь и поддерживать в ней определенную концентрацию вещества. У беременных женщины возможности такого депо увеличиваются, так как толщина жировой прослойки становится больше (в среднем на 3–4 кг). Значительно облегчается всасывание лекарственных веществ при их нанесении на поврежденную кожу (мацерация, ожог, рана и т. п.).

Итак, чем лучше препарат всасывается, тем больше его биоусвояемость, значит меньшая доза требуется для достижения лечебного эффекта; меньше продолжительность контакта с эпителием, а следовательно, уменьшается опасность появления нежелательных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (например, диспепсические явления), легких (например, нарушение проходимости дыхательных путей), кожи (например, появление сыпи) и т. д.

Если биоусвояемость лекарства составляет 60–100%, то она считается высокой, 30–60% — средней и меньше 30% — низкой. В последнем случае предпочтение отдают инъекциям.

Инъекции относят к путям введения препаратов с нарушением целостности кожных покровов. Они могут быть использованы как для получения резорбтивных эффектов (подкожно, внутримышечно, внутривенно и

т. п.), так и для получения местного действия (внутриполостные инъекции). Чаще применяют инъекции с целью получения резорбтивного действия. Главные преимущества инъекций: точность дозировки; доза препарата, как правило, в несколько раз меньше, чем при приеме внутрь; быстрое наступление эффекта. Однако существует большая опасность передозировки (особенно при введении препаратов с малой шириной терапевтического действия); есть опасность возникновения тромбоза и гиперволемии (при внутривенном введении); в случае нарушения нормального локального кровотока или при токсикозах, обезвоживании и шоке, заболеваниях сердечно-сосудистой системы может произойти кумуляция препарата или повреждение подкожной клетчатки, мышцы (при подкожном и внутримышечном введении); у беременных женщины уменьшается абсорбция лекарств при их подкожном введении (из-за увеличения при беременности, как уже было сказано выше, жировой прослойки); наконец, при инъекциях возможно инфицирование. Следует помнить, что внутривенное введение гипертонических растворов может повредить эндотелий сосудов и нарушить функцию гистогематических барьеров.

Внутривенное введение должно быть болюсным медленным или лучше инфузионным (капельным). При введении высокоактивных препаратов и/или низких доз лекарств необходимы очень точный расчет дозы и учет величины «мертвого» объема шприца, в связи с чем лучше пользоваться разведенными растворами. Кроме того, это уменьшает опасность локального повреждения эндотелия сосудов.

Таким образом, правильно выбранный путь введения обеспечивает создание оптимальной концентрации лекарства в организме и скорости наступления эффекта.

Попадание лекарственных препаратов в кровеносное русло и последующее их проникновение в различные

ткани и органы связано с преодолением тканевых барьеров.

Лекарственные средства могут проникать через гистогематические барьеры с помощью следующих механизмов:

1. *Пассивная диффузия через «водные поры»* по градиенту концентрации между эндотелиальными клетками капилляров только для солюбилизированных (растворенных в воде) молекул, имеющих массу не более 30 000 дальтон. Между клетками эпидермиса, эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и т. п. промежутки меньше, и через них могут фильтроваться молекулы с массой не более 150 дальтон (например, ионы).

2. *Пассивная диффузия через мембраны клеток* по градиенту концентрации для липидорастворимых веществ. Это наиболее важный механизм, так как для большинства лекарств характерна значительно большая растворимость в липидах, чем в воде. Липидорастворимость препарата зависит от величины заряда его молекулы. Чем больше заряд, тем хуже вещество растворяется в жирах, и наоборот. Степень ионизации ксенобиотика зависит от рН среды, в которой он находится. Если препарат является слабой кислотой, то в кислой среде он будет находиться главным образом в неионизированном виде и лучше проникать через биологические мембраны, поэтому его надо назначать внутрь сразу после еды, когда содержимое желудка максимально кислое. И, наоборот, лекарство, являющееся слабым основанием, правильнее назначать внутрь до еды (за 1–1,5 часа) или спустя 1,5–2 часа после еды, когда кислотность содержимого желудка минимальна. Важно учитывать наличие у пациентов нарушений кислотности (гипер- или гипоацидные состояния). В кишечнике имеет место слабощелочная реакция (рН 7,3–7,6). Кроме того, лекарства-слабые кислоты лучше запивать кислыми растворами, а слабые

основания — щелочными минеральными водами или молоком, которые к тому же ускоряют опорожнение желудка и поступление его содержимого в двенадцатиперстную кишку.

В плазме крови в физиологических условиях поддерживается рН 7,3–7,4. Однако при назначении лекарственных средств необходимо знать, что рН в некоторых жидких средах и тканях человека отличаются. Например, рН женского молока — 6,4–6,7; слюны — 5,4–6,7; мочи — 4,8 (утром) — 7,4 (вечером); клеток скелетных мышц — 6,7–6,8; на поверхности кожи — 5,5; в очагах воспаления и некроза — кислая среда. При назначении препаратов это очень важно учитывать. Так, лекарство-слабое основание, попадая в женское молоко, диссоциирует, что препятствует его возврату в кровь, и происходит его кумуляция в молоке, которая представляет опасность при кормлении ребенка грудью. Лекарственное средство-слабая кислота, попав в мочу, имеющую кислую реакцию (утром), будет лучше реабсорбироваться, что, с одной стороны, может способствовать его задержке в организме, а с другой — уменьшать время нахождения препарата в моче, что плохо, если речь идет об использовании противомикробного препарата при инфекции мочевыделительной системы.

3. *Облегченная диффузия через мембраны клеток с помощью специальных носителей:* белков-ферментов или транспортных белков. Так, например, осуществляется перенос глюкозы в ткани или транспорт аминокислот через гематоэнцефалический барьер и плаценту.

4. *Активный транспорт* через клеточные мембраны против градиента концентрации с участием транспортных систем и с затратой энергии. Работа данного активного механизма зависит от состояния сердечно-сосудистой системы, гемодинамики в конкретном органе или ткани.

5. *Пиноцитоз* — поглощение внеклеточного материала мембранами с образованием везикул. Этот процесс особенно важен для лекарственных средств полипептидной структуры с молекулярной массой более 1000 килодальтон.

Следует отметить, что основы переноса веществ через плаценту такие же, как и при переносе веществ через стенки капилляров и мембраны в других органах. Большинство препаратов проникают через плаценту за счет диффузии и/или активного транспорта. Вещества с меньшей молекулярной массой диффундируют через плаценту быстрее, чем с большей. На перенос лекарственных средств через плаценту заметно влияет величина материнского или плодного кровотока. Прохождение ксенобиотиков через плаценту в кровоток плода и амниотическую жидкость увеличивается параллельно росту срока беременности, т. к. с 32–35-й недели беременности происходит существенное истончение плаценты, увеличивается количество ворсин, расширяются спиральные артерии и повышается перфузионное давление в межворсинчатом пространстве.

Кстати сказать, лекарство может попасть к плоду не только через плаценту, но и из околоплодной жидкости путем заглатывания плодом, а также через кожу, которая только после 16-ти недель начинает формироваться как барьер.

Попав в кровь плода, лекарственные средства легко проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в его мозг. Кроме того, препарат может проникать в центральную нервную систему плода и через сосудистую оболочку глаз. Концентрация лекарственного препарата в его ликворе может достигать при беременности таких же значений, как и в крови матери. При этом возникает высокая опасность повреждения головного мозга ребенка. Что касается проникновения лекарств через ГЭБ самой женщины, то оно подчиняется особому правилу. ГЭБ — динамически функционирующая мем-

брана между кровью и мозгом, регулируемая самим мозгом. Через данный барьер существуют следующие виды транспорта: для глюкозы, аминокислот обнаружены специальные носители, синтезирующиеся эндотелием; для инсулина, трансферрина — специальные рецепторы, которые их захватывают, а затем интернализуются и освобождают эти вещества в интерстициальное пространство мозга; известно, что при соприкосновении белков плазмы крови с поверхностью эндотелиальных клеток сосудов мозга происходит конформационное изменение белка и отщепление связанного с ним вещества. Между клетками эндотелия капилляров гипофизарной и гипофизарной областей, среднего возвышения, хорноидального сплетения и *area postrema* существуют «водные поры», которые могут пропускать молекулы, имеющие массу до 30 000 дальтон. При некоторых заболеваниях мозга (менингит, травма и т. п.) проницаемость ГЭБ повышена.

1.4. СВЯЗЫВАНИЕ С БЕЛКАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Лекарственные препараты, попадая в кровь, находятся в ней в двух фракциях: свободной и связанной. Главным образом лекарства связываются с альбуминами, в меньшей степени — с кислыми α_1 -гликопротеинами, гамма-глобулинами и форменными элементами крови (эритроцитами).

Под концентрацией лекарства в плазме крови понимают сумму свободной и связанной с белками и форменными элементами крови его фракций. Особенно важно обращать внимание на связывание, если оно превышает 70–80%, так как в некоторых случаях данный показатель может меняться. Например, связывание с белками может уменьшаться при заболеваниях пе-

ченн, почек, сепсисе, ожогах, белковом голодании, ферментопатиях желудочно-кишечного тракта (уменьшается синтез или увеличивается потеря белка); при повышении в крови уровня билирубина, остаточного азота, жирных кислот или при одновременном введении нескольких препаратов (одно вещество вытесняет другое из связи с белком); у пожилых людей (онтогенетически обусловленный низкий уровень белка). И, наоборот, связывание ксенобиотиков с белками в крови может увеличиваться при системных заболеваниях, при приеме фермент-продуцирующих препаратов (фенобарбитала, дифенина и др.). У беременных женщин увеличивается связывание препаратов (нитрофуранов, викасола, местных анестетиков и др.) с эритроцитами, число которых у них возрастает на 18–20%. Следует также подчеркнуть, что при беременности увеличивается содержание в плазме крови специфических белков-переносчиков, таких как транскортин (связывающий естественные глюкокортикоиды); трансферрин (связывающий ионы трехвалентного железа); тироксинсвязывающий глобулин; α_2 -глобулин, связывающий половые гормоны. Поэтому при беременности понижается проникновение некоторых лекарственных веществ к плоду через плацентарный барьер. И, наоборот, у беременных (особенно в последнем триместре) отмечено снижение неспецифических белков в плазме крови, что приводит к уменьшению связывания определенных препаратов в крови. Так, в 3-м триместре беременности концентрация альбуминов в крови снижается на 1 г/100 мл с ослаблением связывания лекарств на 20%. Это все крайне важно учитывать при терапии беременных женщин.

Уменьшение связанной фракции лекарств на 10–20% может привести к увеличению свободной фракции на 50–100%, что имеет особое значение при использовании препаратов с малой шириной терапевтического

диапазона. Имеет значение не только процент связывания, но и степень сродства (аффинитета) ксенобиотика к белку.

Связывание с белками плазмы крови, несомненно, оказывает влияние на *распределение лекарственных средств в организме*. В ткани и клетки поступает только свободная фракция, именно она (10^{-8} – 10^{-9} М — обычная рабочая концентрация) и оказывает фармакодинамическое действие. Однако на распределение влияют и другие факторы: степень сродства к рецептору, соотношение ионизированной и неионизированной фракций вещества, изменение гемодинамики, наличие лигандинов (эндогенных веществ, связывающих лекарства в клетках), относительная масса мышечной ткани, жира, внеклеточной жидкости, скорость суточной обменяемости внеклеточной жидкости, общее содержание воды в организме и т. п. Распределение лекарственного средства с учетом всех факторов, влияющих на этот процесс, характеризуется фармакокинетическим показателем — *объемом распределения*. Это условный объем жидкости, необходимый для равномерного распределения в нем лекарственного средства, обнаруживаемого в терапевтической концентрации в плазме крови после однократного внутривенного введения. В большинстве руководств и справочников при характеристике лекарства приводятся величины удельного объема распределения (л/кг).

Если объем распределения меньше 0,5 л/кг, то лекарственный препарат преимущественно находится в плазме крови и во внеклеточной жидкости, если больше — то лекарство распределено во всей водной фазе и в маловаскуляризованных тканях. Если объем распределения более 1 л/кг, то вещество преимущественно содержится в жировой ткани, мышцах и других тканях. В этом случае применение гемодиализа, гемофильтрации, гемосорбции или плазмафереза при отравлении бесполезно.

При беременности увеличивается объем плазмы крови на 30–40% и объем внеклеточной жидкости на 5–7 л, а также количество жира на 3–4 кг. Поэтому объем распределения и водо-, и жирорастворимых (липидорастворимых) препаратов возрастает. Однако накопление в жирах носит временный характер, и при длительном назначении концентрация липидорастворимых лекарственных средств в крови может даже повыситься, поскольку наблюдается высвобождение их запаса, ранее накопленного в жировой ткани.

1.5. ЭЛИМИНАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Элиминация — удаление лекарственного вещества из организма путем как биотрансформации, так и экскреции. Различают пресистемную (см. выше) и системную элиминацию.

Системная элиминация — удаление ксенобиотика после его попадания в системный кровоток.

Биотрансформация лекарств может происходить в печени, стенке кишечника, почках, плаценте и других органах. Различают два этапа биотрансформации, каждый из которых может иметь и самостоятельное значение.

I этап — несинтетический (преобладает катаболическое направление реакций), идет перестройка молекул субстрата. Из лекарственных веществ путем окисления или восстановления (реже), образуются более полярные (а значит, более гидрофильные) и менее активные метаболиты. Происходит это под влиянием монооксигеназной системы, основными компонентами которой являются цитохромы P-450 и P-450, а также НАДФ (никотинамидадениндинуклеотид фосфорилированный). Однако под влиянием этой системы из ряда ксенобиотиков могут образовываться и высоко-

реакционноспособные вещества, в том числе эпоксиды и азотсодержащие оксиды, которые при слабости обезвреживающих их систем (эпоксидгидраз, глутатионпероксидаз) способны взаимодействовать со структурными и ферментными белками и повреждать их. Они становятся чужеродными для организма и на них начинается выработка антител (аутоагрессия). Эпоксиды, азотсодержащие оксиды и другие реакционноспособные метаболиты могут связываться и повреждать мембраны клеток, нарушать синтез нуклеиновых кислот, а значит — вызывать канцерогенез, мутагенез, тератогенез. К таким потенциально опасным веществам относят, например, димедрол, дифенин, триметоприм, карбамазепин, фенобарбитал, тексобарбитал, секобарбитал, фенамин, гуанетидин=октадин, имизин, диэтилстильбэстрол, бензпирен, содержащийся в табачном дыму, и другие.

II этап — синтетический (анаболическая направленность реакций), образование конъюгатов с остатками нескольких кислот или аминокислот. Образовавшиеся парные соединения фармакологически неактивны и высокополярны. Недостаточное функционирование одного пути образования парных соединений в некоторых случаях может компенсироваться другим.

Биотрансформация лекарственных средств в организме беременной женщины претерпевает непрерывные изменения. Так, в середине беременности существенно увеличивается продукция прогестерона и прегнандиола, которые тормозят активность обезвреживающих ферментов, и, наоборот, на поздних стадиях беременности (особенно при токсикозе) происходит активация монооксигеназной системы и повышается скорость разрушения ксенобiotиков.

На биотрансформацию лекарств влияет печеночный кровоток. Если препараты (ацетилсалициловая кислота, имизин, изадрин, лидокаин, пропранолол=анаприлин,

морфин, верапамил) способны быстро инактивироваться, то при остром гепатите, когда скорость кровотока не снижена (и даже может возрасти), их биотрансформация не меняется. Она уменьшается при цирротическом процессе, с обеднением кровотока. Если препараты (карбамазепин, дифенин, варфарин, дигитоксин, амиазин, хинидин) медленно трансформируются в печени, то более важна функция печеночных клеток, уровень активности ферментов которых снижался при гепатите. У беременных женщины ток крови в печени практически не меняется.

Лекарственные препараты могут влиять на скорость биотрансформации ксенобиотиков в разных органах, угнетая ее (индометацин, циметидин, амиазин, левомицетин, эритромицин, тетрациклин, новобиноин, ПАСК и др.) или ускоряя (фенобарбитал, зиксорин, дифенин, бутадиион, амидопирин, рифампицин, теофиллин, ноксирон, хлордiazепоксид и др.). Длительно назначая и/или комбинируя лекарственные препараты, необходимо учитывать такую возможность.

Плацента содержит большое количество активных ферментных систем, участвующих в биотрансформации ксенобиотиков. Плацента для плода является биохимической защитой от многих инородных веществ, она может превращать активные вещества в неактивные. Например, в плаценте функционирует фермент 11-бета-дигидрогеназа, который трансформирует рабочую форму стероидных гормонов в нерабочую (11-кетоформу). При этом доля превращенного гидрокортизона составляет 67%, преднизолона — 51%, а дексаметазона и бетаметазона — всего лишь 2–3%. Поэтому, если беременной женщине по жизненным показаниям приходится вводить глюкокортикоиды, предпочтение надо отдать первым двум, для того чтобы уменьшить влияние их на плод до минимума. И, наоборот, если глюкокортикоиды назначают для предотвращения легочного дистресса у недоношенного ребенка, то бере-

менной женщине надо ввести дексаметазон или бетаметазон.

Однако, некоторые лекарственные средства в плаценте могут превратиться в токсичные вещества, а также в более гидрофильные, чем были раньше. Гидрофильные продукты биотрансформации плохо проникают обратно в материнский организм через плодно-плацентарный барьер, поэтому происходит их кумуляция в тканях плода. Вследствие вышесказанного необходимо подчеркнуть, что лекарственные препараты, безопасные для беременной женщины, могут оказаться крайне опасными для плода. При этом индуцируются процессы тератогенеза, трансплацентарного канцерогенеза, а также увеличивается риск выкидыша или мертворождения (подробно — см. ниже «Нежелательные эффекты лекарств»).

Кстати сказать, лекарственные средства и их метаболиты, пройдя через плаценту, поступают в пупочную вену плода и далее — в его печень, однако в паренхиме печени попадает только 60–80% из них, остальная часть выносится в нижнюю полую вену и переходит в систему циркуляции.

Помимо трансплацентарного обмена лекарств (от матери — через плаценту — к плоду), возможен и параплацентарный переход лекарств. Совместно с барьером, образуемым плодными оболочками, в абсорбции веществ принимают участие пищеварительный тракт, легкие и кожа плода.

Экскреция — удаление ксенобиотика из организма может быть осуществлена печенью, почками, кишечником, легкими, железами внешней секреции. Главное значение здесь имеют печень и почки.

Печень экскретирует с желчью как неизмененные соединения, так и образовавшиеся в ней метаболиты. При этом большинство веществ обратно не всасываются и выводятся кишечником. Однако глюкурониды и некоторые другие парные соединения, выделяющиеся

с желчью, могут гидролизироваться кишечными и бактериальными ферментами, при этом освобождаются липидорастворимые вещества, которые вновь реабсорбируются и попадают в кровь, поддерживая в ней и тканях свою концентрацию, и затем вновь экскретируются с желчью. Так осуществляется энтерогенатическая циркуляция.

При печеночной недостаточности корректировка режима дозирования препаратов крайне сложна, поэтому на практике она производится эмпирически, по клиническим эффектам. При невозможности модификации дозировки от препарата надо отказаться и искать ему замену.

Выведение лекарств почками складывается из фильтрации, секреции и реабсорбции.

Фильтрация лекарств в клубочках осуществляется пассивно. Молекулярная масса веществ не должна быть больше 5000–10000, они не должны быть связаны с белками плазмы крови. Секреция — процесс активный (с затратой энергии при участии специальных транспортных систем), не зависящий от связывания препаратов с белками плазмы крови. Реабсорбция глюкозы, аминокислот, катионов и анионов происходит активно, а жирорастворимых веществ — пассивно.

Способность почек к выведению лекарств путем фильтрации проверяется по экскреции эндогенного креатинина, так как оба эти процесса происходят параллельно с одинаковой скоростью. Фильтрация — основной механизм экскреции почками лекарств, не связанных с белками плазмы крови. В связи с этим в фармакокинетике элиминирующую функцию почек оценивают по скорости именно этого процесса.

При почечной недостаточности корректировку режима дозирования осуществляют с помощью расчета клиренса эндогенного креатинина ($Cl_{кр}$).

Клиренс — это гипотетический объем плазмы крови, который полностью очищается от лекарствен-

ного средства за единицу времени. В норме клиренс эндогенного креатинина составляет 80–120 мл/мин.

Клиренс креатинина можно рассчитать, исходя из его содержания в плазме крови данного больного, по следующей эмпирической формуле:

$$Cl_{кр} = \alpha \cdot (140 - A) \cdot m / 72 \cdot C_{кр} \text{ (мл/мин)},$$

где 140 и 72 — эмпирически найденные величины; A — возраст в годах; m — масса тела в кг; $C_{кр}$ — концентрация креатинина в сыворотке крови в мг/100 мл. Если $C_{кр}$ выражена в ммоль/л, то коэффициент 72 надо заменить на 818; α — коэффициент, равный для женщин 0,75.

Кроме того, для определения клиренса эндогенного креатинина существуют специальные номограммы. Они составлены с учетом уровня креатинина в сыворотке крови, массы тела и роста больного.

Определив клиренс, врач пользуется соответствующими рекомендациями по дозированию и/или кратности назначения соответствующего препарата.

Количественно элиминацию ксенобиотика можно оценивать с помощью *коэффициента элиминации*. Он отражает ту часть (в процентах) лекарственного вещества, на которую происходит уменьшение в единицу времени (чаще за сутки) его концентрации в организме.

Конечно, для контроля за коррекцией доз и режимом введения наиболее информативно определение уровня лекарств в плазме крови при известных терапевтических и токсических концентрациях вещества, но сделать это бывает не всегда возможно.

При беременности выведение препаратов из организма через почки существенно увеличивается, так как ток плазмы и скорость клубочковой фильтрации возрастают на 100% и 70% соответственно. Реакция мочи смещается в щелочную сторону. Поэтому, как уже было сказано выше, изменяются степень ионизации

лекарственных средств и их реабсорбция в канальцах почек, что тоже сказывается на их экскреции.

В конце данного раздела важно остановиться еще на одном количественном показателе — *периоде полуэлиминации* ($t_{1/2}$). Период полуэлиминации лекарственного средства — это время, за которое концентрация его в плазме крови снижается наполовину. Данный показатель отражает связь между объемом распределения и клиренсом ксенобиотика. Точное представление о величине $t_{1/2}$ не всегда подсказывает тактику введения препарата больному, так как уменьшение наполовину концентрации лекарства в плазме крови может сопровождаться как сохранением еще терапевтически действующей концентрации, так и наличием уровня препарата, значительно меньше терапевтического.

Известно, что при введении постоянной поддерживающей дозы препарата при одинаковом интервале дозирования в среднем через 4–5 $t_{1/2}$ в плазме крови создается его равновесная концентрация. Поэтому после начала лечения на продолжающиеся жалобы больного надо начинать реагировать через 4–5 $t_{1/2}$, то есть в этом случае надо увеличивать дозу или менять препарат. Именно через этот же период времени можно оценивать результат терапии после отмены препарата. Наконец, исчезновение большинства нежелательных эффектов (кроме аллергических) происходит тоже в это время, так как за 4–5 $t_{1/2}$ при нормальном функционировании элиминирующих органов ксенобиотик целиком удаляется из организма.

Глава 2

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

На практике очень часто приходится применять одновременно несколько препаратов. Полипрагмазия является актуальной проблемой фармакотерапии гинекологических заболеваний и беременности.

Цели комбинирования лекарств:

1. *Увеличение эффективности и/или активности веществ.* Различают следующие виды синэргии: сенситизация ($0 + 1 = 1,5$), аддитивное действие ($1 + 1 = 1,75$), суммация ($1 + 1 = 2$) и потенцирование ($1 + 1 = 3$).

2. *Нейтрализация ранее введенных веществ при их передозировке* (явление антагонизма); предупреждение или ликвидация нежелательных эффектов.

3. *Борьба с сопутствующей патологией.*

Однако при неправильном комбинировании возникает уменьшение эффективности и/или активности лекарств, увеличивается опасность возникновения нежелательных реакций.

Выделяют следующие *виды взаимодействия лекарственных средств:*

1. **Фармакодинамическое** — на уровне механизма действия или фармакологических эффектов. Например, при совместном назначении глюкокортикоидов и нестероидных противовоспалительных средств происходит взаимное потенцирование их противовоспалительного действия, так как они разными путями уменьшают синтез простагландинов. Введение же нестероидных противовоспалительных средств I поколения (ацетил-

салициловой кислоты, бруфена, индометацина и др.) вместе с фуросемидом приведет к снижению мочегонного эффекта последнего, так как он зависит от синтеза простагландинов.

2. **Фармакокинетическое** — на уровне всасывания лекарств, вытеснение друг друга из связи с белками плазмы крови, изменение активности биотрансформации и скорости выведения лекарств с желчью или мочой и т. п.

3. **Физико-химическое (фармацевтическое)** — возникновение реакции при смешивании лекарств в одном шприце или месте введения (инфузионный сосуд, желудочно-кишечный тракт и т. п.).

То или иное клинически значимое взаимодействие лекарств может выявиться у одного больного и не проявиться у другого, что может быть генетически обусловлено или зависеть от исходного уровня печеночного метаболизма, биотрансформации лекарств и характера патологии у больного. Кроме того, крайне важно учитывать время возникновения максимальных концентраций в крови разных препаратов (или их максимальных эффектов). Так, при совпадении пиков действия одновременно назначенных при геморрагии двух гемостатических препаратов можно получить тромбоз. Неправильный выбор времени назначения нескольких препаратов является одной из главных ошибок при их применении.

При одновременном назначении нескольких лекарственных средств также важно заранее оценить направленность их нежелательных эффектов. При одинаковой направленности таковых (например, оба препарата обладают нефротоксическим действием и т. п.) комбинацию таких препаратов следует считать нерациональной.

Глава 3

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВ

Согласно определению ВОЗ, нежелательной считается «любая реакция на лекарственное средство, вредная для организма, которая возникает при его использовании для лечения, диагностики или профилактики заболевания».

Врач должен сделать все от него зависящее, чтобы максимально гарантировать безопасность больного человека.

Известно, что у каждого 20-го больного прием лекарств сопровождается нежелательными эффектами, а в стационаре, где 50% коечного фонда составляет интенсивная терапия, нежелательные эффекты возникают у каждого третьего пациента. Причем в 0,5% случаев — это эффекты, представляющие опасность для жизни больного, а в 0,25% они заканчиваются летальным исходом.

Наиболее часто вызывают осложнения антибиотики, глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные средства I поколения, противоэпилептические средства, сульфаниламидные препараты, сердечные гликозиды и др.

У 80% больных можно избежать нежелательных эффектов; их возникновение управляемо и происходит от незнания клинико-фармакологической характеристики препаратов.

Говоря о нежелательных эффектах, необходимо остановиться на некоторых общих положениях:

1. Любое лекарственное средство может вызвать нежелательный эффект.

2. Нежелательные эффекты крайне разнообразны; они могут быть специфичными или повторять клинические проявления заболевания.

3. Больные должны быть в 100% случаев осведомлены о возможных нежелательных эффектах назначаемого препарата, особенно при длительной терапии лекарствами, способными повреждать органы.

4. Врач должен регистрировать нежелательные эффекты. Кстати, в некоторых случаях это позволяет в дальнейшем использовать давно применяемые препараты по новым показаниям. Так, известно, что прием миноксидила — антигипертензивного препарата сопровождается гирсутизмом. В настоящее время это средство нашло свое применение для лечения алопеции.

Задачи врача — предусмотреть возможность появления нежелательных эффектов; во-время их заметить (важно их отличить от симптомов заболевания); постараться предупредить их возникновение; не довести нежелательные реакции на лекарства до тяжелых; не допустить появления нового, ятрогенного заболевания; исключить одновременное назначение токсических веществ одной направленности, при необходимости отказаться от применения конкретного препарата.

Опасность возникновения нежелательных эффектов особенно велика в так называемых группах риска:

- беременные, пожилые люди;
- больные с поражением органов биотрансформации и экскреции;
- больные с отягощенным анамнезом;
- больные, длительно получающие лекарственные средства;
- больные, получающие одновременно более 4-х препаратов. В этом случае фармакодинамика и фармакокинетика лекарственных средств непредсказуемы!

Классификация нежелательных эффектов лекарств:

- нежелательные эффекты, возникающие при терапевтической концентрации препарата в плазме крови;
- нежелательные эффекты, возникающие при токсической концентрации препарата в плазме крови;
- нежелательные эффекты, возникновение которых не связано с величиной концентрации лекарства в плазме крови.

3.1. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРЕПАРАТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

К их числу относят побочные эффекты, аллергические и псевдоаллергические реакции, генетически детерминированные реакции, наркомании и синдром «обкрадывания».

1. Побочные эффекты являются результатом фармакодинамического или фармакокинетического действия лекарств.

Фармакодинамические нежелательные эффекты заложены в механизме действия препарата, их относят к первичным. Как правило, они возникают в результате неселективности действия лекарственных веществ. Например, изадрин возбуждает не только бета₂-адренорецепторы гладкой мускулатуры беременной матки и бронхов, вызывая расслабление миометрия и бронходилатацию, но и бета₁-адренорецепторы сердца, приводя к аритмиям. В некоторых случаях побочные эффекты могут быть использованы с лечебной целью. Например, ацетилсалициловая кислота вызывает кровотечения, но она может быть применена при тромбозах.

Фармакокинетические нежелательные эффекты вторичны. Они связаны со способностью некоторых ле-

карств (фенобарбитала, зиксорина, дифенина и др.) ускорять метаболизм эндогенных веществ (гормонов, витаминов), что приводит к гиповитаминозам и т. п. Кроме того, из целого ряда препаратов при длительном применении могут образовываться высокореакционноспособные вещества — эпоксиды и азотсодержащие оксиды и другие (см. выше).

Опасность возникновения побочных эффектов врач может и должен предусмотреть.

2. Аллергические реакции. Некоторые лекарственные средства могут взаимодействовать с белком, образуя комплексы, и этим придавать ему антигенные свойства. Но чаще препараты, являясь гаптенами, ковалентно связываются с белками и становятся истинными антигенами. Для возникновения аллергической реакции нужен период сенсибилизации, занимающий в среднем 10–14 дней. В ряде случаев период сенсибилизации протекает в скрытой форме (например, больной получал пенициллин раньше вместе с консервированными продуктами) или имеет перекрестный характер (например, ранее больному вводили цефалоспорины — бета-лактамы антибиотики, из той же группы, что и пенициллины). В этих случаях аллергическая реакция может появиться по срокам быстрее — через 3–5 дней или даже мгновенно. Особенно велика опасность возникновения аллергических реакций у людей с наследственной склонностью к ним.

Важно подчеркнуть, что аллергические реакции дозозависимы, поэтому нельзя делать пробу с закапыванием в конъюнктивальный мешок глаза или со втиранием в скарифицированную кожу. Для выявления гиперчувствительности немедленного типа ставят пробу с дегрануляцией базофилов *in vitro*. Берут 1 мл сыворотки больного, добавляют базофильные лейкоциты (донора, животного, больного) и лекарство. Де-

грануляция базофилов более 20% свидетельствует о сенсибилизации.

Для выявления гиперчувствительности замедленного типа в скарифицированную кожу втирают раствор препарата, нанося сверху аэрозоль полимера для создания пленки. Если через 1–2 дня образуется папула на месте нанесения раствора препарата, то это говорит о наличии к нему гиперчувствительности.

3. Псевдоаллергические реакции характеризуются прямым влиянием лекарственного средства на тучную клетку, без синтеза антител. В отличие от аллергических реакций, данные реакции дозозависимы; у больных, как правило, нетотягощенного аллергического анамнеза; кожные пробы и пробы *in vitro* отрицательные. Псевдоаллергические реакции могут быть вызваны йодсодержащими рентгеноконтрастными веществами, местными анестетиками, миорелаксантами, ацетилсалициловой кислотой и другими лекарствами.

4. Генетически детерминированные реакции — это истинная идиосинкразия (гиперчувствительность или непереносимость). Как и два предыдущих вида реакций, генетические реакции предугадать невозможно. Они связаны либо с наследственным дефектом ферментных систем, либо с наследственными болезнями обмена веществ:

а) Недостаточность бутирилхолинэстеразы сопровождается нарушением разрушения дитилина (что ведет к длительной миорелаксации и остановке дыхания) или повоканна (что ведет к блокаде ганглиев и резкому снижению артериального давления).

б) Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы сопровождается снижением активности ряда восстанавливающих ферментов (глутатионредуктазы, метгемоглобинредуктазы и др.), что ведет при попадании в организм лекарств-окислителей (сульфаниламидов, нитрофуранов, парацетамола, викасола, левомецетина

амидопирина и т. п.) к возникновению гемолиза эритроцитов и к образованию метгемоглобина.

в) Недостаточность уридиндифосфоглюкуроновой трансферазы сопровождается повышением уровня непрямого билирубина, что ведет при поступлении в организм некоторых препаратов (викасола, никотиновой кислоты, эстрогенов, андрогенов, глюкокортикоидов, трийодтиронина, левомецетина, сульфаниламидов, барбитуратов, парацетамола, амидопирина, фенолфталина, ментола, ПАСК, адреналина и др.) к желтухе без гемолиза.

г) Недостаточность или медленная активность ацетилтрансферазы сопровождается нарушением реакции ацетилирования апрессина, новокаинамида, изониазида, сульфадимезина и др. Возникает так называемый синдром красной волчанки — в крови появляются антиядерные антитела, больные жалуются на головную боль, тошноту, рвоту, появляется сыпь, лихорадка, тахикардия, выпот в плевральной полости.

д) Недостаточность каталазы сопровождается замедлением распада перекиси водорода в организме. Возникает гипокаталазия, которая проявляется высокой чувствительностью к этанолу и некоторыми особенностями, возникающими в случае орошения ран таких пациентов перекисью водорода (не образуются пузырьки кислорода, а цвет крови становится коричнево-черным).

е) Наследственная аномалия саркоплазматического ретикулума сопровождается нарушением фиксации кальция на актомиозине и общего кислотно-основного состояния при применении кофеина, галотана, барбитуратов и др. препаратов, используемых в основном в анестезиологической практике. Возникает злокачественная гипертермия до 42°C , тахикардия — фибрилляция, резкое повышение артериального давления, нарушение дыхания. Все это нередко заканчивается гибелью больного.

5. Развитие психической и физической зависимости (наркомании) вызывают такие препараты, как опиий и его алкалоиды (морфин, кодеин, героин), промедол и другие синтетические наркотические анальгетики, кокаин, амфетамин (фенамин), этанол, некоторые барбитураты и др.

6. Синдром «обкрадывания» возникает при использовании сильных вазодилататоров (нитратов, блокаторов кальциевых каналов и др.). При этом улучшается кровоток в ишемизированных участках и, наоборот, происходит отток крови от участка органа, где сосуды склерозированы. В результате могут произойти нарушения мозгового или коронарного кровообращения.

3.2. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ВОЗНИКАЮЩИЕ ПРИ ТОКСИЧЕСКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРЕПАРАТА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Токсические эффекты могут появиться даже при незначительном превышении концентрации препарата в плазме крови, возникшем в результате его кумуляции. Особую важность это имеет для препаратов с малой шириной терапевтического действия. При этом возникает опасность прямого токсического действия лекарства на соответствующий орган-мишень. Например, аминогликозидные антибиотики вызывают нефро- и ототоксичность, левомицетин — гематотоксичность и т. п. Главные причины такого увеличения концентрации препаратов в крови — нарушение режима дозирования, незнание их фармакокинетики.

Существенная передозировка лекарства (отравление) — это проблема особой области медицины — токсикологии, поэтому нами эти вопросы не рассматриваются. При токсическом воздействии могут возникать необратимые морфологические изменения в тканях и органах.

3.3. НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ИЛИ ТОКСИЧЕСКОЙ ДОЗАХ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ, ЭМБРИО-, ТЕРАТО- И ФЕТОГЕНЕЗ

3.3.1. Неблагоприятное влияние лекарственных средств на репродуктивную функцию

При использовании лекарственных средств в терапевтических и токсических концентрациях может возникнуть неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию матери (отца), плода и новорожденного.

Медицинская статистика отмечает увеличение частоты нарушений репродуктивной функции у людей, как у женщин, так и у мужчин. Это проявляется в возрастании процента бесплодных браков (по вине одного или обоих супругов), выкидышей, недонашиваемости беременности, мертворождений и рождения детей с пороками развития. Причин этих явлений много (наследственность, инфекционные заболевания, радиация и пр.). Все больше обращает на себя внимание загрязнение окружающей среды, так как из-за этого в организм человека с воздухом, водой, пищей попадает все больше разнообразных чуждых организму веществ (ксенобиотиков). К ксенобиотикам относят и лекарственные вещества, употребляемые людьми во все возрастающих количествах.

На функцию репродуктивного тракта могут влиять многие лекарства.

Нейротропные средства изменяют активность нейросекреторных клеток гипоталамуса, продуцирующих гормоны (люлиберин, пролактолиберин), регулирующих секрецию гипофизарных фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина. Этим нейротропные средства могут способствовать или препятствовать созреванию фолликулов в яичниках, сперматогенезу в тестикулах, про-

дукции эстрогенов или андрогенов, сексуальной активности.

Некоторые лекарственные вещества настолько активны, что их используют в медицинской практике. Например, бромокриптин (парлодел) — дофаминовый миметик — тормозит избыточную секрецию пролактина и этим устраняет его угнетающее влияние на продукцию ФСГ и ЛГ. У женщины при этом может восстановиться нормальное созревание фолликулов, появиться возможность возникновения беременности, а у мужчины может нормализоваться сперматогенез. Иными словами, этот препарат способствует фертильности (плодовитости человека).

Вместе с тем существуют и препараты, увеличивающие секрецию пролактина и этим подавляющие фертильность и сексуальную активность человека. К таким препаратам можно отнести дофаминолитики — производные фенотиазина (аминазин, прометазин), бутирофенона (галоперидол, дроперидол) и раувольфии (резерпин), а также некоторые гистаминолитики, в частности, широко применяемый в гастроэнтерологии циметидин. Прием названных препаратов сопровождается гиперпролактинемией (увеличением уровня пролактина в плазме крови в 1,5–2 раза и больше), увеличением молочных желез (в том числе у мужчин), нарушением процесса созревания фолликулов, овуляции, сперматогенеза; у мужчины может возникнуть импотенция. Кстати, есть подозрение, что избыток пролактина в крови пожилых женщин с прекратившейся функцией яичников является одной из причин развития карцином молочных желез.

Влияние нейротропных средств на гипоталамус может быть и менее выраженным, не приводя к резкому изменению продукции люлиберина или пролактолиберина, и все же достаточным для притормаживания процесса созревания фолликулов. В результате овуляция может произойти с задержкой хотя бы на несколько

часов. Результатом в таком случае будет появление перезрелой яйцеклетки, оплодотворение которой либо совсем невозможно, либо оно приведет к образованию неполноценного ооцита. Задержка овуляции и перемещения оплодотворенной яйцеклетки может задержать ее имплантацию, и вместо оптимального срока (21-й день менструального цикла) названный процесс произойдет позднее. Это нарушит в случае возникновения беременности нормальное ее течение, будет способствовать предлежанию плаценты, возникновению преждевременных родов, рождению маловесных детей и пр.

3.3.2. Неблагоприятное влияние лекарств на эмбриогенез

Различают три варианта воздействия ксенобиотика на плод: эмбриотоксичность, тератогенность и фетотоксичность. Названные варианты нежелательного действия лекарств и/или их метаболитов являются следствием прямого токсического влияния на плод или результатом нарушений гемодинамики в фетоплацентарной системе, гормонального, витаминного, углеводного, минерального балансов в организме беременной женщины и ее плода.

Эмбриотоксичность возникает в случае воздействия ксенобиотика на плод в первые 2–3 недели беременности от момента возникновения эмбриона до его имплантации и начала эмбриогенеза.

Лекарственные средства и/или их метаболиты попадают к эмбриону с маточным секретом, из которого эмбрион до момента имплантации получает необходимые питательные вещества. Во время беременности попадание веществ в этот секрет может возрастать в связи с увеличением кровоснабжения матки. Из маточного секрета ксенобиотики проникают в эмбрион преимущественно в виде липидорастворимых молекул путем пассивной диффузии, но отчасти и путем ак-

тивной секреции экзокринными железами эндометрия. В тканях плода они могут подвергнуться диссоциации в связи с разницей в величине рН маточного секрета (7,6) и жидкости бластоцисты (9,0). Кроме того, лекарства, попавшие в бластоцисту, подвергаются воздействию ферментов ее монооксигеназной системы (вначале преимущественно в желточном мешке). Образующиеся полярные метаболиты утрачивают липидорастворимость и способность возвращаться в маточный секрет, а потому накапливаются в тканях эмбриона.

Сказанное относится к препаратам, являющимся слабыми кислотами, например к барбитуратам, нитридам, нитратам, бутамиду, сульфаниламидным препаратам, салицилатам и пр. Их концентрация в жидкости бластоцисты может быть в 2–3 раза выше, чем в маточном секрете. В итоге могут возникнуть тяжелые нарушения в метаболизме эмбриона, приводящие к его гибели или к появлению тяжелых пороков развития.

Помимо названных средств, эмбриотоксичными свойствами обладают гормоны (эстрогены, прогестагены, соматотропный гормон, дезоксикортикостерона ацетат), противоопухолевые средства (алкилирующие препараты, антагонисты фолиевой кислоты и др.), фторсодержащие вещества, никотин и др.

Эмбриотоксичными могут быть и лекарственные вещества, нарушающие состав маточного секрета: гипогликемизирующие средства, мочегонные (гипотиазид, фуросемид, диакарб и др.), приводящие к ионному дисбалансу.

Нарушение эмбриогенеза может быть следствием попадания лекарственных препаратов в организм женщины и задолго до возникновения беременности. Например, при приеме антифолиевых препаратов (в частности, метотрексата), концентрированных препаратов витамина А (особенно синтетических ретиноидов), тетрациклинов, пероральных контрацептивных средств создаются неблагоприятные условия для развития эм-

бриона. Причем названные препараты задерживаются в организме на несколько месяцев. Поэтому после окончания приема названных препаратов планировать беременность необходимо не раньше, чем через 6 месяцев.

3.3.3. Неблагоприятное влияние лекарств на тератогенез

Тератотоксичность возникает в случае воздействия ксенобиотика на плод с 3 по 8–10 недели беременности, когда происходит дифференцировка тканей и органов. Следует подчеркнуть, что вид пороков в основном зависит от срока беременности и в меньшей степени от качества вещества.

По степени опасности для человеческого плода лекарственные средства можно условно разделить на три группы.

К первой группе следует отнести наиболее опасные вещества, вызывающие тератогенный эффект у значительного процента эмбрионов, подвергшихся их воздействию. *Талидомид* вызывает аномалии развития преимущественно конечностей примерно у 20% плодов. В настоящее время его применяют (!) в качестве иммунодепрессанта при некоторых кожных заболеваниях. *Антиметаболиты фолиевой кислоты* (метотрексат и др.) также используют в качестве иммунодепрессантов, а *триметоприм* входит в состав бактрима (бисептола) и других комбинированных сульфаниламидных средств. Только что названные препараты нарушают деление клеток. По имеющимся данным, прием метотрексата сопровождается задержкой роста плода, аномалиями оксификации черепа, гидроцефалией, расщелинами неба, нарушениями развития нижней челюсти, пальцев и пр.

Андрогены и даже стероидные анаболизанты могут вызвать вирилизацию женского плода со сращением

половых губ, гипертрофией клитора; у мужских плодов от этих препаратов может быть нарушение развития черепа, незаращение верхней губы и неба. Похожие результаты могут быть от приема некоторых *гестагенов* (медроксипрогестерона ацетат, норэтистерона и др.), содержащихся в пероральных противозачаточных средствах.

У дочерей женщины, получавших *диэтилстильбэстрол* во время беременности, развиваются злокачественные опухоли влагалища, шейки матки, аденоз. Последний обнаружен почти у половины девочек в виде дисплазии и вагинита в препубертатном периоде, когда начинает развиваться железистый эпителий под влиянием эндогенных эстрогенов. В зрелом возрасте (20–23 года) у значительного процента женщины отмечают аденоз слизистой оболочки влагалища, метапластические клетки в мазках, гиперкератоз и пр. Гистеросальпингографией выявлены отклонения в развитии верхнего отдела репродуктивного тракта (Т-образная форма матки, узость ее полости, внутриполостные перетяжки, спазм), изменения в шейке матки. У женщин, подвергшихся пренатальному воздействию *диэтилстильбэстрола*, чаще отмечают бесплодие, спонтанные аборт, преждевременные роды. Кстати сказать, у мужчин, подвергшихся пренатальному воздействию *диэтилстильбэстрола*, чаще, чем в обычной популяции, отмечают морфологические аномалии в половой сфере: цисты эпидидимуса, гипотрофию тестикул, индурацию их капсул, гипоплазию полового члена, значительно чаще крипторхизм, олигоспермию, меньше подвижных сперматозоидов, больший процент ненормальных сперматозоидов и сперматозоидов с хромосомными нарушениями, меньший объем эякулята.

Радиоактивный йод накапливается в щитовидной железе плода и может вызвать зоб и кретинизм у новорожденного. Нельзя назначать и другие радиоактивные вещества беременной женщине.

Не следует применять во время беременности *тетрациклины*. Нет таких инфекционных заболеваний, которые нельзя было бы лечить антибактериальными препаратами других классов. Тетрациклины оказывают исключительно неблагоприятное действие на костный мозг плода, печень матери, повышают число врожденных аномалий сердца и других органов. Они проникают через плаценту, накапливаются в костях плода, нарушают их минерализацию, снижают прочность зубов, изменяют их цвет (желто-коричневое окрашивание) и форму, увеличивают частоту кариеса, в том числе внутриутробно.

Назначение вышеназванных лекарственных средств первой группы женщинам детородного возраста должно предусматривать меры предупреждения беременности, в том числе и медикаментозными средствами.

Ко второй группе надо отнести лекарственные вещества с несколько *меньшей тератогенной опасностью* для человеческого плода: противоэпилептические, антидиабетические и некоторые другие.

Многочисленными исследованиями показано, что длительный прием фенобарбитала, дифенина (фенитоина — производного гидантоина), триметина (триметаднона), вальпроата натрия (конвулекса) сопровождается повышенным риском появления аномалий развития у плода.

Существует даже термин «гидантоиновый синдром» — комплекс аномалий: маленький рост при рождении, широкий родничок, микроцефалия, гипоплазия верхней челюсти, широкое расстояние между глазами и сосками (гипертелоризм), эпикант, стробизм, птоз, широкая и низко расположенная переносица, большой рот, гипоплазия носа, аномалии ушей, конечностей, большого пальца руки и пр. У 30–38% таких детей отмечают недостаточное развитие интеллекта, задержку физического развития, повышенный риск появления нейробластом.

Чем больше женщина (еще до беременности) получала дифенин, тем выше риск возникновения гидантоинового синдрома у ее плода. Имеет значение и превращение дифенина в эпоксид, и его стимулирующее влияние на монооксигеназную систему печени, ускоряющее этим биотрансформацию эндогенных веществ (фолиевой кислоты, витаминов Д и К, стероидных гормонов и пр.). В результате возникает дисбаланс витаминов, гормонов, водно-солевого обмена, нарушается процесс регенерации и кроветворения и пр.

Принем фенобарбитала приводит к комплексу аномалий у плода, похожих на гидантоиновый синдром.

Триметин (триметадион) вызывает фетальный триметадионовый синдром: особая форма (V) бровей, эпикантус, дисфония, недоразвитие и низкоопущенные уши, пороки сердца, пищевода, трахеи, верхнего неба и зубов, гирсутизм, задержка внутриутробного роста, в последующие годы — нарушение умственного развития и затруднения речи.

Вальпроат натрия (конвулекс) приводит к гипокарнитинемии и в связи с этим к нарушению утилизации кетоновых тел развивающимся мозгом, что проявляется в возникновении различных вариантов мозговых грыж, задержкой внутриутробного развития, микроцефалией, черепно-лицевым дисморфизмом (расщелины губы и неба, микрогнатия, низкое расположение и ротирование назад ушей и пр.), гипертелоризмом.

Пероральные антидиабетические средства, особенно производные сульфанилмочевины, очень опасны, так как их прием может сопровождаться длительной гипогликемией, нарушающей метаболизм и развитие плода.

К третьей группе можно отнести препараты сравнительно мало опасные для человеческого плода. Однако препараты этой группы достаточно широко применяют в медицине, и велика вероятность, что их могут принять и беременные женщины. Относительно

препаратов III группы нет сведений о проценте поврежденных плодов, чаще описаны отдельные случаи. И все же в связи с их частым применением они представляют опасность, и нередко именно они являются причиной рождения детей с аномалиями развития.

К этой группе относят *транквилизаторы*: мепротан (мепробамат), производные бензодиазепинов — хлорзепид (элениум, хлордiazепоксид), сибазон (дiazепам, седуксен). Они нарушают физическое и психическое развитие ребенка, увеличивают частоту врожденных пороков сердца, сосудов.

Фторотан, превращающийся в реактивные метаболиты, опасен для служащих анестезиологических отделений и особенно во время беременности, так как способствует и спонтанным абортam, и рождению детей с аномалиями развития, и возникновению злокачественных новообразований.

Нейролептики (амназин, резерпин, галоперидол и пр.), трициклические *антидепрессанты* (имипрамин и пр.) могут нарушить развитие у плода ЦНС, скелета. *Наркотические анальгетики* (морфин, кодеин и пр.) вызывают внутриутробную гипотрофию плода, нарушения развития скелета. *Левомецетин* может нарушить развитие нижней челюсти. *Мочегонные*, приводящие к водно-солевому дисбалансу, также могут спровоцировать аномалии развития у плода. Прием *высоких доз витамина А* может вызвать разнообразные пороки развития, преимущественно в уrogenитальной сфере, и микроцефалию. Даже применение мазей (от угрей), содержащих производные витамина А, может увеличить частоту черепно-лицевого дисморфизма и спинно-мозговых грыж. Прием *высоких доз витамина Д* сопровождается рождением ребенка со стенозом аорты, лицом эльфа. Прием *лития* может стать причиной рождения ребенка с пороками сердца и крупных сосудов.

Оральные антикоагулянты (антагонисты витамина К — неодикумарин, варфарин, фенилин и др.) нарушают развитие костей черепа (плоское лицо, гипертелоризм, гипоплазия носа, носовых путей), мозга (гидроцефалия), глаз (катаракта, микрофтальмия, атрофия зрительных нервов), слуха (глухота), почек, сердца; могут стать причиной преждевременного окостенения позвонков, эмфизов трубчатых костей, что в дальнейшем приводит к развитию зернистости костей, отставанию ребенка в росте, искривлению позвоночника, брахидактилии, аномалиям конечностей типа хондродистрофии.

Анорексигенные препараты (дезонимон, фепранон) являются причиной пороков сердечно-сосудистой системы. *Индометацин* может нарушить развитие губ и неба, *ацетаминофен* (парацетамол) — вызвать катаракту, *дихлотиазид* — пороки развития конечностей, пальцев, гипертрофию почек; *резерпин* — пороки сердца, скелета; *динразин* (пипольфен) — разнообразные аномалии; *гепарин* может стать причиной малого веса при рождении; *стрептомицин*, *гентамицин* (и другие аминогликозидные антибиотики) вызывают разную степень поражения слухового аппарата, *рифампицин* может стать причиной врожденных аномалий ЦНС и позвоночника; *хинин* — пороков развития внутренних органов, конечностей, гипоплазии слухового нерва (глухоты), врожденной глаукомы, ложного гермафродитизма, в последующей жизни — умственной отсталости; *антиэстрогены* (кломифен и др.) увеличивают риск многоплодия, синдрома Дауна и пороков развития нервной системы, отмечены случаи гипоспадии, атрезии ануса, ретинопатии; *прогестагены* могут вызвать маскулинизацию женского плода, увеличение клитора, расщепление дужек поясничных и крестцовых позвонков и пр.; *пероральные контрацептивы* (принятые во время беременности) вызывают пороки развития сердца, конечностей, позвоночника, мозга, внутренних органов;

железа сульфат при передозировке может вызвать различные врожденные аномалии; *пеницилламин* (купренил) — аномалии соединительной ткани (задержка внутриутробного роста, понижение эластичности кожи, вялое заживление ран, расширение вен, грыжи и пр.); *теофиллин* может нарушить развитие сердца и почек.

Ряд обстоятельств способствует возникновению тератогенного эффекта. К этим обстоятельствам относят: срок беременности, определяющий дифференцировку того или иного органа и его чувствительность к повреждающим воздействиям; дозу и длительность применения препарата (обычно чем она больше, тем больше опасность); патологию элиминирующих органов — печени, почек, приводящую к задержке и накоплению как самого препарата, так и его метаболитов; возраст женщины — чем она старше, тем больше риск возникновения у нее различных заболеваний (сердечно-сосудистых, эндокринных, экскреторных органов), повреждения незрелых яйцеклеток; генетические особенности плода, определяющие его чувствительность к повреждающим агентам.

Из всего сказанного следует, что женщинам детородного возраста, планирующим беременность, надо максимально ограничить применение лекарственных средств не только в период уже наступившей беременности, но и до нее. Категорически недопустимо назначать новые лекарственные средства, тератогенность которых еще не определена.

Врач должен предостеречь и будущего отца от приема ряда лекарств или контакта с некоторыми веществами на производстве, которые могут стать причиной патологии беременности и рождения детей с аномалиями развития.

Ксенобиотики могут попасть в семенную жидкость, нарушить созревание, жизнеспособность или подвижность сперматозоидов. Этим они способны нарушить нормальное оплодотворение яйцеклетки и стать при-

чиной бесплодия. Попадая с семенной жидкостью в половой тракт женщины, такие ксенобиотики могут вызвать и локальный ответ, нарушив процесс имплантации, и системный (после всасывания), оказывая влияние на женский организм и на плод.

Особенно опасен свинец (на соответствующих производствах), нарушающий фертильность мужчин, у жен которых чаще отмечают выкидыши, у детей — повышенную раннюю смертность.

У жен мужчин, работающих в анестезиологических отделениях, в которых для наркоза применяют фторотан, также чаще чем в обычной популяции, отмечают выкидыши, рождение детей с пороками развития. Отрицательно влияют на возникновение и течение беременности употребление мужчинами наркотических анальгетиков или этанола: они могут стать бесплодными или у их детей может быть внутриутробная гипотрофия; у детей отцов, употребляющих кокаин, отмечено ращепление губы и верхнего неба. Противознелептические средства — дифенин, фенобарбитал — приводят к появлению в сперме большого процента морфологически измененных и малоподвижных сперматозоидов. Спиринолактон и циметидин обладают антинандрогенными свойствами.

3.3.4. Неблагоприятное влияние лекарств на фетогенез

Фетотоксичность возникает в случае воздействия ксенобиотика на зрелый или заканчивающий созревание плод (III триместр беременности, во время родов).

Применение лекарственных средств в III триместре может быть связано:

- с патологией беременности;
- с заболеваниями, предшествовавшими беременности или возникшими в ее процессе;
- с патологией плода;

— с необходимостью прерывания беременности.

Зрелый плод реагирует на лекарственные средства в соответствии с их механизмом действия. При этом качество реакции плода чаще практически не отличается от реакции взрослого человека и может быть причиной тяжелой патологии или даже гибели плода и новорожденного. Иногда воздействия лекарств на плод могут быть чрезмерными:

— из-за особой чувствительности рецепторов и ферментов, являющихся объектами воздействия;

— повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера;

— недостаточной элиминации экзогенных веществ как самим плодом, так и его матерью.

Назначая лекарство, надо учесть действительную его необходимость для беременной женщины и безопасность для нее, ее плода и новорожденного.

3.4. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ВОЗНИКНОВЕНИЕ КОТОРЫХ НЕ СВЯЗАНО С ВЕЛИЧИНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕКАРСТВА В ПЛАЗМЕ КРОВИ

Это группа так называемых биологических вторичных нежелательных эффектов, к которой относят:

— дисбактериоз (дисбиоз) — качественное и количественное нарушение естественной флоры кишечника и его крайнее выражение — суперинфекция;

— гиповитаминоз;

— угнетение иммунитета и снижение реактивности макроорганизма к инфекции и т. п.

Особое место среди нежелательных эффектов лекарственных препаратов занимает *синдром отмены*, возникающий при быстрой отмене препарата после длительного назначения. Этот синдром является *следствием особого механизма* действия лекарства (например, клофелин сдерживает освобождение, но не синтез но-

радреналина в пресинаптических окончаниях, поэтому при резкой отмене препарата происходит более интенсивное освобождение медиатора и, как следствие этого, резкий подъем артериального давления) или *результатом нарушения субстрат-ферментных отношений* (например, при введении гепарина в организме увеличивается синтез гепариназы, его разрушающей, поэтому при быстрой отмене экзогенного гепарина произойдет более мощное и полное разрушение эндогенного гепарина и, как следствие этого, образование тромбов).

Глава 4

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Вооружение практического врача доступными и достаточно информативными критериями оценки эффективности и безопасности использования препаратов с указанием их временных и качественных характеристик — одна из важных задач клинической фармакологии. К сожалению, далеко не для всех препаратов такие критерии разработаны, что связано с целым рядом объективных причин.

Можно выделить несколько групп критериев, используемых в медицинской практике в настоящее время:

1. **Лабораторные:** определение концентрации препарата или гормонов в крови; клинические анализы крови, мочи и т. п.; цитологическое исследование вагинальных выделений, копрограмма; исследование биохимических, бактериологических и иммунологических показателей и т. д.

2. **Параклинические (инструментальные):** УЗИ органов малого таза, кольпоскопия, ректороманоскопия, рентгенологическое исследование эпифизарных зон роста, денситометрия, маммография, биопсия эндометрия и матки, электрокардиография, эхокардиография, фиброгастроскопия, спирометрия, электроэнцефалография и т. д.

3. **Клинические:** учет динамики состояния больного и нежелательных реакций на препарат.

Оценка вышеназванных критериев при длительном применении препаратов должна осуществляться врачом до лечения, в начале и во время лечения. При изменении режима дозирования и при использовании препаратов с малой шириной терапевтического действия проведение такого контроля крайне необходимо.

Подводя итог первым четырем главам книги, посвященным общим вопросам, следует еще раз подчеркнуть, что выбор препарата для проведения рациональной фармакотерапии гинекологических заболеваний и при беременности должен быть главным образом основан на знании клинко-фармакологической характеристики (фармакодинамики, фармакокинетики, взаимодействия, нежелательных эффектов) лекарственных средств. Переходя от предыдущего параметра клинко-фармакологической характеристики к последующему, врач находит единственно правильное решение в конкретной клинической ситуации. Поэтому в каждом разделе данного руководства дана клинко-фармакологическая характеристика наиболее важных препаратов, применяемых при той или иной патологии.

Глава 5

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

5.1. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Невынашивание беременности является одним из основных видов акушерской патологии. Частота этого осложнения, несмотря на некоторые успехи в его профилактике и лечении, остается высокой и колеблется от 10 до 25%.

Под невынашиванием беременности понимают самопроизвольное прерывание беременности при сроке менее 37 полных недель (254 дня), а под недонашиванием — самопроизвольное и индуцированное прерывание беременности со сроков, когда плод считается жизнеспособным (масса 500 г, длина тела 25 см и более, при гестации 22 недели и более) и до 37 полных недель.

Этиология. Рассматривая причины прерывания беременности, можно лишь перечислить различные факторы, сопровождающие выкидыши, однако ответ на вопрос об этиологии этого явления может оказаться далеко неполным. Ранние выкидыши в большинстве случаев (50–60%) обусловлены хромосомными аномалиями зародыша, последние из которых могут быть связаны с инфекцией, облучением, стрессовой ситуацией. Анализ многочисленных данных литературы показывает, что основными факторами прерывания беременности являются как бактериальная, так и вирус-

ная инфекция. Кроме непосредственного действия на плод, персистирующая инфекция вызывает развитие хронического эндометрита, формирование эндокринопатии и аутоиммунных нарушений. Среди причин преждевременного прерывания беременности отмечают генитальный инфантилизм, пороки развития матки, гиперандрогению, истмико-цервикальную недостаточность, осложнения беременности (ранний и поздний токсикоз), экстрагенитальную патологию, гипофункцию яичников.

Патогенез. В патогенезе невынашивания могут иметь значение как первичная гибель плодного яйца с последующим его изгнанием из полости матки, так и первичное поражение эндометрия, приводящее к отслойке плодного яйца. Оба эти механизма могут сочетаться, а что является первичным — далеко не всегда известно. Одним из ведущих механизмов привычного невынашивания является развитие антифосфолипидного синдрома. Полагают, что бактерии и вирусы, воздействуя на иммунокомпетентные клетки (лимфоциты), нарушают толерантность к собственным тканям организма, следствием чего является развитие аутоиммунных нарушений. Подчеркивается особая роль аутоантител в хроническом гонадотропине как возможного фактора нарушения репродуктивной функции человека. Персистирующая в эндометрии вирусно-бактериальная флора может оказывать как непосредственное действие на плод, так и, вызывая метаболические изменения в эндометрии, нарушать питание плода. Хронический воспалительный процесс способствует эндокринопатии, изменяет систему гемостаза, вызывая повреждение эндотелия сосудов, активировать факторы свертывающей системы крови и приводит к гиперкоагуляции, что в конечном итоге сопровождается изгнанием плодного яйца.

Классификация.

Прерывание до 28 недель беременности называется выкидышем, от 28 до 38 недель — преждевременными родами.

Выкидыши могут быть самопроизвольными и искусственными. Среди искусственных выкидышей выделяют артифициальный аборт (аборт по желанию), аборт по медицинским показаниям, аборт по социальным показаниям и криминальный аборт.

Выкидыши могут быть неинфицированные и инфицированные, что определяет тактику ведения больной с абортом.

Клиника. Основными симптомами несвоевременного изгнания плодного яйца являются боли и кровотечение, что зависит от вида (стадии) прерывания беременности.

Угрожающий выкидыш характеризуется появлением схваткообразных болей и/или кровотечением из половых путей. Кровотечение, как и боли внизу живота и в пояснице, как правило, незначительны и зависят от того, какая часть плодного яйца отделилась от стенки матки и вызвала угрозу наступления аборта. Шейка матки при угрожающем выкидыше полностью сохранена, наружный зев закрыт. В этой стадии выкидыша плодное яйцо может не пострадать и продолжает развиваться дальше.

Применение соответствующих мероприятий позволяет сохранить беременность и обеспечить ее дальнейшее развитие.

Начинающийся выкидыш тоже характеризуется появлением схваткообразных болей в животе, в области крестца и кровотечением, но эти симптомы выражены в значительно большей степени, чем на стадии угрожающего выкидыша. Шейка матки частично сохранена, наружный зев закрыт. Если отслойка плодного яйца от стенки матки произошла на небольшой поверхности, развитие плодного яйца может продолжаться и бере-

менность может сохраниться. При консервативном лечении схватки и кровотечение могут прекратиться. Усиление кровотечения означает переход выкидыша в следующую стадию процесса, при которой беременность, как правило, не удастся сохранить.

Лечение больных с угрожающим и начинающимся выкидышем должно быть патогенетически обоснованным и направлено на основную причину невынашивания беременности. Однако в большинстве случаев выявить причину прерывания беременности бывает достаточно сложно. Важное место в лечении невынашивания беременности занимает и симптоматическая терапия.

Необходимым условием успешной терапии является обязательная госпитализация больной в стационар, где она, соблюдая постельный режим, будет обследована и получит необходимое лечение.

В процессе обследования у беременной женщины часто обнаруживают шеечно-влагалищную инфекцию. При этом в качестве инфекционного начала могут быть выявлены хламидии, микоплазмы, трихомонады, цитомегаловирус, герпес и др. Нередко имеет место сочетание нескольких возбудителей, передающихся половым путем. В этих случаях требуется проведение специальной этиотропной (антибактериальной и/или противовирусной) терапии.

Антихламидийные и антимикоплазменные средства

Эритромицин (по 500 мг 4 раза в сутки, курс — 14 дней) и *спирамицин=ровамицин* (по 3–4 млн МЕ 2 раза в сутки, курс — 10–14 дней) оказывают бактерицидное влияние на хламидии и микоплазмы. Кроме того, спирамицин бактериостатически действует на токсоплазмы и гарднереллы.

Оба препарата назначают внутрь или вводят внутривенно, но не подкожно (!) и не внутримышечно (!). Биоусвоение препаратов колеблется от 30 до 70%. Эритромицин — кислотолабильный препарат, его надо

принимать за 1,5–2 ч до еды и запивать минеральной водой «Боржоми» или раствором натрия гидрокарбоната. Спирамицин принимают вне зависимости от приема пищи.

Эритромицин и спирамицин (как и другие макролидные антибиотики) способны накапливаться в фагоцитирующих клетках, где их концентрация может быть в 13–20 раз выше, чем во внеклеточной жидкости. Таким образом, макролиды помогают завершению фагоцитоза, борьбе с внутриклеточными микроорганизмами, к числу которых относятся и хламидии, и микоплазмы. Это имеет очень важное значение для ослабленных больных, для предупреждения рецидива инфекции. Следует отметить, что захват макролидов макрофагами способствует транспорту этих антибиотиков в очаг инфекции.

Элиминация эритромицина и спирамицина в активной форме происходит главным образом путем печеночной секреции и последующего их выведения с желчью. Поэтому может происходить нарушение реологических свойств желчи. Кроме того, любая патология печени будет приводить к кумуляции макролидов. Проходя через печень, эритромицин (но не спирамицин!) существенно ингибирует активность печеночных ферментов монооксигеназной системы. В результате нарушается биотрансформация в печени ряда одновременно назначаемых лекарственных средств и снижается скорость их элиминации, что сопровождается кумуляцией этих веществ в организме и возникновением нежелательных эффектов, порой опасных для жизни. К числу таких лекарственных средств относят: теofilлин, левомицетин, варфарин, циметидин, карбамазепин, дигидроэрготамин, бромокриптин, антипирин, метилпреднизолон и др.

Эритромицин и спирамицин нельзя вводить в одном шприце с витаминами группы В, аскорбиновой кислотой, цефалотином, тетрациклинами, левомицетином,

гепарином, так как образуются комплексы, выпадающие в осадок.

Макролиды не назначают одновременно с терфенадином и астемизолом из-за опасности проявления гепатотоксичности.

Эритромицин может вызвать так называемые переходящие явления: ототоксичность и нервно-мышечный блок. Поэтому возможна суммация вышеназванных нежелательных эффектов при его комбинации с другими препаратами, которые тоже вызывают эти эффекты (например, *фуросемид, этакриновая кислота, линкомицин, клиндамицин* и др.).

При использовании макролидов могут возникнуть диспепсические явления (тошнота, рвота, диарея), стоматиты, гингивиты, холестааз, при внутривенном введении — флебит.

Хотя макролиды — малотоксичные антибиотики, другие препараты из данной группы (*кларитромицин=кларид, азитромицин=сумамед* и т. п.) применяют значительно реже и только в том случае, если предполагаемая польза для матери существенно превышает потенциальный риск для плода. Это же положение касается лекарственных средств из других групп, например, *рифампицина, линкомицина, фторхинолонов (спарфлоксацин=загама, флероксацин=хинодиса)*. При беременности категорически запрещено (!) использовать в качестве антихламидийных и антимикоплазменных препаратов *тетрациклины* и комбинированные сульфаниамиды (*ко-тримоксазол=бактрим=бисептол, гросептол, потесептил, сульфатон*).

Трихомонадоцидные средства

Наиболее часто применяют *метронидазол=флагил* (по 250 мг 2 раза в день, курс — 10 дней), реже — *орнидазол=тиберал* (по 500 мг 2 раза в день, курс — 5 дней).

Оба препарата из группы нитроимидазолов. Их можно назначать внутрь, через прямую кишку, во

влагалище и внутривенно. Последним путем введения пользуются редко, так как у препаратов высокая биодоступность (70–90%) при других способах назначения.

Связывание препаратов с белками плазмы крови менее 20%. Нитроимидазолы очень хорошо проникают во все ткани и жидкости. Препараты подвергаются биотрансформации в печени с образованием гидроксиглированных метаболитов, которые обладают такой же противомикробной активностью, как и сами препараты. Эти метаболиты подвергаются энтерогепатической циркуляции и тоже поступают в различные ткани, хотя и в меньшей степени.

Экскреция препаратов осуществляется почками в неизменном (около 70%) и измененном виде.

Нитроимидазолы часто сочетают с другими средствами. Существуют специальные готовые комбинированные препараты, например, клион-Д (метронидазол + миконазола нитрат, обладающий противогрибковым действием). Клион-Д рекомендуют использовать во II и III триместрах беременности в виде вагинальных свечей 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Прием нитроимидазолов может сопровождаться диспепсическими расстройствами (тошнотой, рвотой, анорексией, появлением металлического или горького вкуса во рту); аллергическими реакциями (кожными сыпями, зудом); полиурией; тетурамоподобным эффектом; окрашиванием мочи в красно-коричневый цвет.

Более серьезные осложнения возникают редко и, как правило, при длительном приеме препаратов. Это поражение ЦНС (атаксия, дизартрия, тремор, иногда даже судороги) и периферических нервов (чувство жжения, онемения конечностей, явления парестезий); угнетение лейкопоэза; нарушение нормальной микрофлоры в кишечнике с развитием кандидоза. В случае появления этих осложнений препараты необходимо отменить.

Данную группу лекарств нельзя одновременно вводить с нейротоксичными и гематотоксичными препаратами, так как они сами вызывают аналогичные нежелательные эффекты.

В качестве трихомонадоцидного препарата при беременности можно применять синтетическое производное тиазола — *тенонитрозол=атрикан* (по 250 мг 2 раза в день, курс — 4 дня).

При приеме внутрь препарат быстро абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Тенонитрозол медленно элиминируется из организма, что позволяет поддерживать в крови трихомонадоцидную концентрацию в течение многих часов.

Нежелательные эффекты возникают редко — тошнота, тяжесть в области эпигастрия, отсутствие аппетита, тетурамоподобное действие.

В связи с возможным проникновением препарата в глазную жидкость рекомендуют воздержаться от использования на время лечения контактных линз. Возможно желтоватое окрашивание склер.

Остальные трихомонадоцидные препараты (*тинидазол=фасижин, фурагин=солафур, вакцина солкотриховак, комбинированный препарат макмирор=нифура-тел + нистатин*) не рекомендуют применять во время беременности из-за нежелательного влияния на плод.

Противогерпетические и противоцитомегаловирусные препараты

Ацикловир применяют главным образом при герпетической инфекции, он слабо влияет на цитомегаловирус. Однако ацикловир используют и для борьбы с цитомегаловирусной инфекцией, так как более эффективные препараты (*ганцикловир, фосфоноформат=фоскарнет*) запрещены у беременных женщин для парентерального введения.

Ацикловир в виде мази и крема является препаратом номер один для лечения локализованных форм герпетической инфекции. Крем ацикловира наносят на по-

раженные участки кожи и слизистых оболочек 5 раз в день. Средняя продолжительность курса лечения составляет 5–7 дней, при необходимости — до 10 дней.

Специфическая химиотерапия вирусных поражений гениталий может включать местное применение и других противовирусных препаратов, таких как *теброфен* (2–5% мазь), *фоскарнет* (3% крем), *бонафтон* (0,25–1% мазь). Эти препараты наносят на очаги повреждения 2–4 раза в сутки в течение 5–15 дней.

При лечении генерализованных форм герпетической и цитомегаловирусной инфекции и при первичном генитальном герпесе во время беременности ацикловир нужно назначать в виде таблеток (капсул) во время еды или парентерально (внутримышечно или внутривенно). При использовании препарата внутрь обычная доза составляет 200 мг 5 раз в день, курс лечения колеблется от 5 до 10 дней.

При тяжелых формах герпетической и цитомегаловирусной инфекции у беременных ацикловир назначают внутривенно капельно медленно в дозе 5 мг/кг каждые 8 часов в течение 5–10 дней.

Биоусвоение ацикловира из желудочно-кишечного тракта составляет всего 15–20%, тем не менее этого достаточно для оказания эффекта. У препарата высокая активность, и он обладает способностью избирательно накапливаться в клетках, инфицированных вирусом, но не в интактных клетках. Его концентрация в инфицированных клетках может быть больше в 30–120 раз, чем в плазме крови. Это важное обстоятельство объясняет значительно большую широту терапевтического действия данного препарата по сравнению с другими и меньшую опасность возникновения осложнений.

Связывание с белками плазмы крови составляет всего 9–30%, поэтому ацикловир хорошо проникает в различные ткани и жидкости. Большая часть препарата (80–90%) в неизменном виде и в виде метаболита 9-карбоксиметоксиметилгуанина выводится почками.

Период полуэлиминации — примерно 3,3 ч, однако при почечной недостаточности он может увеличиться до 20 ч, поэтому необходимо корректировать его дозирование. Так, при $Cl_{кр} < 70$ мл/мин — дозу препарата снижают в 2 раза; при $Cl_{кр} < 50$ мл/мин — дозу уменьшают еще на 1/3; при $Cl_{кр} < 25$ мл/мин — еще на 1/2 и при $Cl_{кр} < 10$ мл/мин — в 3 раза.

Прием ацикловира может сопровождаться рядом нежелательных эффектов: энцефалопатическими реакциями (тремор, летаргия, головная боль, галлюцинации, судороги); артериальной гипотензией; диспепсическими явлениями (только при назначении внутрь); флебитом и образованием кристаллов в почечных канальцах (только при внутривенном введении); нарушением функции печени, иммунитета и кроветворения.

При парентеральном использовании ацикловира каждые 2 дня необходимо делать анализ крови. Выраженная нейтропения (меньше 500/мкл) и тромбоцитопения (меньше 25 000/мкл) являются показанием для срочной его отмены.

Инфекция мочеполовых путей является важной, но не единственной причиной невынашивания беременности. Поэтому этиотропная терапия этого осложнения беременности включает и другие компоненты, направленные на коррекцию выявленных нарушений. Так, при истмико-цервикальной недостаточности показано наложение кругового шва на шейку матки; при гиперандрогении и гипофункции яичников нужно использовать гормоны.

Гормональная терапия продолжает оставаться одним из важных компонентов комплексного этиотропного лечения угрожающего выкидыша. Применение гормонов во время беременности должно быть строго обосновано, необходимо использовать минимальные дозы в определенные сроки беременности. Эстрогены назначают с 5 недель, а гестагены — с 8 недель беременности на протяжении первых 16 недель гестации.

При инфантилизме и гипофункции яичников целесообразно использовать *этинилэстрадиол=микрофоллин* по 0,0001 г/сут или 0,0005 г/сут в течение 5–7 дней.

При недостаточности функции желтого тела показано применение прогестерона и его аналогов. *Прогестерон* назначают по 10–25 мг внутримышечно ежедневно в течение 7–10 дней, *оксипрогестерон капронат* — по 1–2 мл 12,5% раствора внутримышечно один раз в неделю. Курс лечения составляет 2–3 недели.

Тирунал=аллиэстренол — по 5 мг 3 раза в день внутрь в течение 7–10 дней, затем дозу снижают до 5 мг 2 раза в день в течение 7 дней, и далее по 5 мг 1 раз в день в течение двух недель.

Дюфастон=дидрогестерон — при первом приеме доза составляет 40 мг, далее по 10 мг внутрь каждые 8 часов до исчезновения симптомов угрожающего выкидыша. Если угроза прерывания беременности сохраняется, то доза может быть увеличена до 20 мг каждые 8 часов. После исчезновения симптомов выкидыша лечение эффективной дозой следует продолжать в течение 1 недели. Затем дозу дюфастона постепенно (в течение 1–2 недель) снижают.

Повышение в моче 17-кетостероидов (17-КС) является основанием для применения *дексаметазона*, который назначают в такой дозе и такой продолжительности, которая позволяет обеспечить нормализацию содержания 17-КС в моче. Обычно начинают лечение дексаметазоном в дозе 0,0005 г (1 таблетка) с постепенным снижением до 0,000125 г (1/4 табл.). Гормональное лечение следует прекратить в 32–33 недели беременности с тем, чтобы не подавить функцию надпочечников плода.

Важную роль в патогенезе преждевременного прерывания беременности играют простагландины, которые усиливают сокращение гладкой мускулатуры беременной матки.

Применение *индометацина*, ингибирующего цикло-оксигеназы (ферменты, участвующие в образовании простагландинов из арахидоновой кислоты), является существенным компонентом патогенетической терапии угрожающего выкидыша в I и II триместрах беременности. Важно также отметить, что индометацин оказывает противовоспалительное, анальгетическое действие и оказывает небольшой антиагрегантный эффект.

Индометацин назначают внутрь по 25 мг 2 раза в сутки в течение 10–12 дней. При отсутствии эффекта допустимо увеличение однократной дозы до 50 мг 2 раза в сутки. Продолжительность курса лечения составляет 10–12 дней.

У препарата высокая биодоступность из желудочно-кишечного тракта. Связывание с белками плазмы крови составляет 80–90%. При этом он, имея высокое сродство к белкам, вытесняет другие лекарственные средства из связи с ними, что имеет важное практическое значение (см. выше).

Индометацин подвергается биотрансформации в печени. При ее патологии происходит его накопление в организме в неизменном виде, что способствует возникновению нежелательных эффектов (повреждение слизистой оболочки кишечника, «аспиринная» астма, отеки, интерстициальный нефрит).

При передозировке индометацина существует другая опасность — резко увеличивается образование его метаболитов, которые по своему химическому строению похожи на один из медиаторов ЦНС — серотонин. В этом случае у женщины возникает головокружение (вертиго), нарушается сон, а иногда появляются даже галлюцинации.

Экскреция индометацина в измененном и неизменном виде осуществляется на 90% почками главным образом за счет канальцевой секреции. С желчью выводится очень небольшой процент препарата.

Следует отметить, что индометацин нельзя комбинировать с петлевыми мочегонными средствами (фуросемидом, этакриновой кислотой и др.), так как уменьшается эффект последних. И, наоборот, одновременное назначение индометацина с наркотическими анальгетиками (промедолом, трамалом и др.) усиливает обезболивание.

Кстати, использование индометацина в более поздние сроки беременности небезопасно для плода. Индометацин — очень сильный ингибитор синтеза простагландинов, поэтому он может вызвать сужение артериального протока и нарушить этим гемодинамику плода; сужение сосудов пуповины (и общую гипоксию), мозга, кишечника (повышая опасность возникновения некротизирующего энтероколита), почек (приводя к маловодию); снижение агрегации тромбоцитов, способствуя гемorragиям у плода и новорожденного.

Учитывая возможность возникновения иммунологических нарушений при невынашивании беременности, в последнее время стали чаще использовать *плацентарный гамма-глобулин*. Препарат вводят однократно в дозе 5–6 мл внутримышечно. Вместе с ним в течение 8–10 дней назначают дексаметазон внутрь в дозе 125 мкг (1/4 таблетки) 1 раз в день или преднизолон внутрь по 2,5 мг (1/2 табл.) 1 раз в день.

Для уменьшения сократительной активности матки широкое применение в настоящее время находят *токолитики* (*партусистен* = фенотерол, *алупент* = орципреналин, *ритодрин*), которые улучшают маточно-плацентарное кровообращение, усиливают кровоток в межворсинчатом пространстве и тем самым улучшают состояние плода. Названные препараты, будучи бета-адреномиметиками, возбуждают бета₂-адренорецепторы, что угнетает сократительную функцию беременной матки. В высоких концентрациях они возбуждают и бета₁-адренорецепторы в сердце и юксто-гломерулярном аппарате почек. Поэтому их назначение может

сопровождаться тахикардией, нарушением кровоснабжения миокарда, сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией, тремором (центральный эффект), гипергликемией (препараты через стимуляцию бета₂-адренорецепторов ингибируют высвобождение инсулина из специальных клеток поджелудочной железы).

Лечение начинают с внутривенного введения 0,0005 г партусистена или 0,0002 г алулента или 0,001 г ритгодрина, разведенных в 200–400 мл реополиглюкина. Препараты вводят очень медленно (10–15 капель в одну минуту). Курс их парентерального введения продолжается 5–6 дней, после чего переходят на прием партусистена внутрь по 5 мг 2 раза в сутки в течение 2–3 недель.

При начинающихся схватках острый токолиз проводят с помощью бета-адреномиметика — *гинипрала*.

Препарат вводят внутривенно медленно в дозе 10 мкг (в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы) в течение 5–10 минут.

Для длительного токолза гинипрал вводят внутривенно капельно в дозе 0,075 мкг/мин, для чего 5 мл ампулированного концентрата для инфузий (в 1 мл содержится 5 мкг гинипрала) разводят в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Инфузию проводят со скоростью 30 капель в минуту. Для получения устойчивого эффекта гинипрал парентерально вводят в течение 4–5 дней. Если сокращения матки отсутствуют в течение 4 часов, можно назначить гинипрал внутрь в виде таблеток, дозу подбирают индивидуально, по 1 таблетке (500 мкг) 2–3 раза в день с последующим уменьшением до 1 таблетки в день.

С целью уменьшения повышенного тонуса беременной матки также могут быть использованы: М-холинолитик — *метацин* (внутри в дозе 0,002–0,005 г 2–3 раза в день, курс 2–4 недели), спазмолитики мнотропного действия — *но-шпа* (внутри в дозе 0,04 г 2–3

раза в сутки в течение 5–7 дней), *дротаверин* (внутри в дозе 0,04–0,08 г 1–3 раза в сутки в течение 5–7 дней) или *папаверин* (внутри в дозе 0,02 г 2–3 раза в сутки в течение 5–7 дней).

Для получения седативного эффекта у женщин с отягощенным акушерским анамнезом (мертворождение, привычное невынашивание) и явлениями угрожающего выкидыша широко применяют препараты валерианы, пустырника и других лекарственных растений.

Настойка валерианы: 20–30 капель на прием 3–4 раза в сутки в течение 7–10 дней.

Экстракт валерианы (по 0,02 г в 1 табл.): 1–2 табл. на прием 2–3 раза в сутки в течение 7–10 дней.

Корвалол: 15–20 капель 2–3 раза в сутки в течение 7 дней.

Настойка пустырника: по 20–30 капель 3–4 раза в сутки в течение 7–10 дней.

Следует помнить, что при использовании препаратов лекарственных растений могут появиться аллергические реакции.

Не следует использовать для получения седативного эффекта у беременных женщин различные транквилизаторы (*седуксен, элениум, триоксазин*). Применение этих препаратов возможно только в исключительных случаях.

5.2. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

5.2.1. Болезни сердца у беременных женщин

Сердечно-сосудистые заболевания у беременных представляют особую проблему для терапевтов, кардиологов, акушеров-гинекологов. Если в прошлом при выявлении у беременной сердечной патологии почти

с неизбежностью вставал вопрос о необходимости прерывания беременности, то в настоящее время благодаря успехам медицинской науки появилась возможность сохранения и вынашивания беременности. И все же заболевания сердца у беременных представляют большой риск для здоровья и даже жизни женщины, они являются одной из главных причин материнской смертности.

Частота обнаружения болезней сердца у беременных во всем мире колеблется от 0,32 до 4,7%. Несмотря на то, что летальность беременных, родильниц и рожениц от заболеваний сердца в нашей стране в последнее десятилетие снизилась до 0,2–2,5%, удельный вес этой причины смерти в общей смертности беременных остается высоким и даже растет.

Этиология

Необходимо расценивать беременность у больной с сердечной патологией как большую нагрузку на пораженный орган и даже как фактор риска для жизни больной. Поэтому вопрос о допустимости беременности должен решаться до ее появления. В случае возникновения беременности и решения вопроса о ее сохранении необходимо проводить профилактические и лечебные мероприятия, чтобы предупредить возможные осложнения как сердечно-сосудистого заболевания, так и беременности.

При этом важно не только правильно поставить диагноз, но и оценить этиологию заболевания (миокардит может быть ревматическим, постинфекционным, аллергическим, интоксикационным), степень активности первичного патологического процесса, выявить очаговую инфекцию (тонзиллит, синусит, холецистит) и другие сопутствующие заболевания (анемия и т. п.). Поэтому использование лекарственных препаратов при заболеваниях сердца у беременных женщин направлено на профилактику и лечение как

основной сердечной патологии, так и коррекцию осложненного течения беременности.

Клиника

Приобретенные пороки сердца и беременность

Пороки сердца обнаруживают у 0,2–4,7% беременных. В последние десятилетия отмечают тенденцию к снижению числа беременных с приобретенными пороками сердца и увеличению процента беременных с врожденными пороками сердца, что связано с менее тяжелым течением ревматизма и успехами в его лечении.

Митральный стеноз возникает при поражении митрального клапана ревматическим процессом. Сочетание митрального стеноза с недостаточностью митрального клапана является самой частой формой ревматического порока, которую обнаруживают у 75–90% беременных, страдающих приобретенными пороками.

Недостаточность митрального клапана — вторая по частоте (6–7%) форма приобретенных ревматических пороков сердца, обнаруживаемая у беременных. В редких случаях причиной возникновения этого порока могут быть: системная красная волчанка, септический эндокардит, склеродермия и травма сердца.

Недостаточность аортального клапана у беременных встречается реже, чем митральный порок (у 0,75–5% беременных, страдающих приобретенным пороком сердца), но риск развития острой сердечной недостаточности у беременных с аортальным пороком довольно высок. Те или иные признаки недостаточности кровообращения обнаруживают у 85% таких беременных.

Аортальный стеноз может быть клапанным (за счет сращения створок клапана), подклапанным и надклапанным. У женщин детородного возраста этот порок большей частью имеет ревматическое происхождение, в отдельных случаях он может быть обусловлен остаточными явлениями бактериального эндокардита. Изо-

дированный или приобретенный клапанный ревматический стеноз аорты обнаруживают у беременных относительно редко (у 1–2% общего числа беременных, страдающих приобретенными пороками сердца).

Недостаточность и стеноз трехстворчатого клапана тоже чаще всего имеет ревматическую природу. Если стеноз всегда органического происхождения, то недостаточность трехстворчатого клапана может быть и органического, и функционального генеза.

Многоклапанные ревматические пороки сердца с поражением двух, а иногда и трех сердечных клапанов встречаются довольно часто. Выявление у беременной сочетанных пороков является важной задачей, так как это может иметь решающее значение для принятия решения о возможности сохранения беременности и о целесообразности их хирургической коррекции. Обследование таких больных представляет определенные трудности и нередко требует проведения зондирования сердца и ангиокардиографии.

Врожденные пороки сердца у беременных

По обобщенным данным ВОЗ ежегодно рождается около 1% девочек с врожденными пороками сердца и магистральных сосудов. Причины возникновения врожденных пороков сердца многообразны: неблагоприятные факторы внешней среды, бесконтрольный прием лекарственных средств, работа в условиях профессиональных вредностей, вирус краснухи, герпеса и другие инфекционные воздействия.

Среди врожденных пороков сердца у беременных женщины чаще обнаруживают следующие: дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, изолированный стеноз легочной артерии и тетрада Фалло.

Болезни миокарда, эндокарда и перикарда у беременных встречаются не часто, но тем не менее представляют в ряде случаев опасность для здоровья и даже жизни женщины. Течение миокардита при

беременности прогнозировать сложно, в некоторых случаях возможно возникновение сердечной недостаточности и эмболии; острый миокардит может привести к внезапной смерти.

Миокардиодистрофия — вторичные поражения миокарда, обусловленные эндокринными заболеваниями, нарушениями обмена, интоксикациями. При беременности чаще выявляют миокардиодистрофию у женщин, страдающих тяжелым тиреотоксикозом или выраженной анемией.

Бактериальный эндокардит обычно поражает клапаны сердца, область дефектов сердечной перегородки. Беременность является одним из предрасполагающих к развитию заболевания факторов, особенно при наличии в организме беременной очагов инфекции. Своевременно диагностировать подострый бактериальный эндокардит у беременных обычно не легко, так как субфебрильная температура, повышенная СОЭ, умеренный лейкоцитоз, гипохромная анемия могут быть обусловлены самой беременностью. Рефрактерный к терапии антибиотиками подострый бактериальный эндокардит протекает очень тяжело, поэтому беременность должна быть прервана. Тромбоэмболические осложнения также должны быть показанием для прерывания беременности. При поддающемся лечению эндокардите беременность можно сохранить.

Ведение и лечение беременных с заболеваниями сердца

Основой правильного ведения и лечения беременных, страдающих сердечной патологией, является точная диагностика, учитывающая этиологию болезни. В каждом случае следует оценить функциональные возможности миокарда с помощью исследований гемодинамики и проведения проб с дозированной нагрузкой. При ревматических поражениях сердца необходимо определить и степень активности ревматического процесса (в первые три и последние два месяца беремен-

ности, а также после родов). В связи с тем, что наибольшая нагрузка на сердечно-сосудистую систему при беременности происходит в 28–32 недели и во время родов, беременных с заболеваниями сердца необходимо госпитализировать не менее трех раз. Первая госпитализация должна производиться на 8–10-й неделе беременности для уточнения диагноза и решения вопроса о возможности сохранения беременности. Повторные плановые госпитализации производят на 28–29-й неделе беременности (для наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы и при необходимости для поддержания функции сердца в период максимальных физиологических гемодинамических сдвигов) и на 37–38-й неделе (для подготовки к родам и выбора метода родоразрешения).

При появлении признаков недостаточности кровообращения, обострения ревматизма, развития миокардита или эндокардита, возникновения мерцательной аритмии или полной предсердно-желудочковой блокады, а также позднего токсикоза беременных или выраженной анемии больную необходимо госпитализировать независимо от срока беременности.

Поскольку гемодинамика при беременности резко изменяется, женщины, страдающих болезнями сердца, необходимо обследовать амбулаторно каждые 2 недели. Вопрос о возможности сохранения беременности должен решиться при сроке в 12 недель.

Определенную сложность представляет решение вопроса о необходимости прерывания беременности в более поздние сроки. В этих случаях при появлении признаков недостаточности кровообращения или каких-либо интеркуррентных заболеваний беременная должна быть госпитализирована и подвергнута тщательному обследованию и лечению. При безуспешности лечения, направленного на устранение недостаточности кровообращения, и наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству на сердце приходится

принимать решение о прерывании беременности в любые ее сроки.

Беременность сроком более 26 недель следует прерывать с помощью абдоминального кесарева сечения. При быстро нарастающей рефрактерной к лекарственной терапии сердечной недостаточности также иногда приходится принимать решение о проведении кесарева сечения, но при этом необходимо иметь в виду, что сама операция (без лекарственного лечения) не снимает декомпенсации кровообращения, а только способствует более эффективному действию препаратов. В некоторых случаях, например, при кесаревом сечении с быстрым извлечением плода и сокращениями матки, что способствует резкому перераспределению крови, может развиваться острая сердечная недостаточность. Поэтому в каждом случае, когда приходится обсуждать вопрос о прерывании беременности в поздние сроки, терапевту (кардиологу) и акушеру необходимо совместно решить, что менее опасно для больной: прервать беременность или дать ей развиваться дальше.

Терапевту и акушеру-гинекологу нередко приходится решать вопрос о необходимости, целесообразности и безопасности применения противомикробных препаратов у беременных с целью профилактики рецидивов ревматизма, для лечения бактериального эндокардита и других инфекционных заболеваний.

При ревматизме и эндокардите назначают антибиотики, обладающие высокой активностью против стрептококков. К числу таких препаратов относят *бензилпенициллин натриевую соль, оксациллин, ампициллин*.

При ревматизме *бензилпенициллин* вводят внутримышечно из расчета 1–2 млн ЕД в сутки, при септическом эндокардите вводят внутривенно капельно (предварительно растворив препарат в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия или в стерильной воде для инъекций) из расчета 10–20 млн ЕД антиби-

отика в сутки. Курс лечения зависит от тяжести заболевания.

При внутримышечной инъекции лечебных доз бензилпенициллина его средняя терапевтическая концентрация в плазме крови возникает через 15 мин. При этом только 40–60% препарата связано с белками плазмы крови, а оставшиеся 50% свободны. Поэтому бензилпенициллин — это средство экстренной помощи.

Из крови препарат хорошо проникает в сердце, в котором его концентрация составляет 25–50% от концентрации в плазме крови. Время сохранения терапевтической концентрации в крови колеблется от 3 до 4 ч. Поэтому кратность назначения бензилпенициллина 6 раз в сутки. Элиминация осуществляется почками.

Бензилпенициллин — малотоксичный препарат. При его введении наиболее часты аллергические реакции. Однако при создании высоких концентраций в плазме крови возрастает его проникновение в ликвор и мозг, что приводит к возникновению нейротоксических эффектов: галлюцинациям, бреду, нарушениям регуляции артериального давления, судорогам. Все эти явления — результат антагонизма с гамма-аминомасляной кислотой (медиатором торможения в ЦНС).

Главное отличие *оксациллина* от бензилпенициллина заключается в том, что его экскреция осуществляется в основном печенью. Поэтому при почечной недостаточности его применение не требует коррекции режима дозирования, зато при печеночной недостаточности от оксациллина следует отказаться или уменьшить дозу.

Оксациллин для струйного внутривенного введения растворяют (0,25–0,5 г препарата) в 5 мл стерильной воды для инъекций или изотонического раствора натрия хлорида и вводят в течение 5–10 минут, а для капельного введения препарат растворяют в изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 0,5–2,0 мг в 1 мл и вводят в течение 1–2 часов со скоростью 60 капель в 1 минуту.

Ампициллин лучше, чем бензилпенициллин, проникает в разные ткани организма, в том числе и сердечную мышцу. Его (как и оксациллин) можно назначать внутрь, но биоусвояемость препарата (как и оксациллина) небольшая (30–40%), что не позволяет создать высоких концентраций.

Ампициллин для внутримышечного введения готовят, добавляя к содержимому флакона (0,25 или 0,5 г) 2 мл стерильной воды для инъекций. Суточная доза составляет обычно 1–2 г. Длительность лечения 7–14 дней.

Следует отметить, что вышеназванные пенициллины несовместимы в одном шприце со многими веществами: растворами солей тяжелых и щелочно-земельных металлов, основаниями, гепарином, гентамицином, линкомицином, левомицетином, тетрациклинами, амфотерицином В, иммуноглобулинами, барбитуратами, эуфиллином и пр. Поэтому вводить пенициллины следует обязательно отдельным шприцем.

В отношении ряда штаммов стрептококков достаточно высокой активностью обладают и цефалоспориновые антибиотики, особенно *цефазолин=кефзол*, *цефотаксим=клафоран* и *цефтриаксон=роцефин*.

Цефазолин вводят внутримышечно или внутривенно, для чего разовую дозу препарата (1 г) разводят в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят 3–4 раза в день через 8 часов в течение 7–10 дней. Для внутривенного введения разовую дозу (1 г) разводят в 250 мл 5% раствора глюкозы и вводят со скоростью 40–60 капель в минуту. Курс лечения составляет 3–4 недели.

Цефотаксим и цефтриаксон, в отличие от цефазолина, обладают большей проникающей способностью в различные ткани (в том числе и в сердце), меньшей кратностью назначения и особенностями экскреции (их удаление из организма происходит не только поч-

ками, но и печенью; поэтому они не требуют коррекции режима дозирования при почечной недостаточности).

Цефотаксим: 0,5 г препарата растворяют в 2 мл стерильной воды для инъекций и вводят внутримышечно 2 раза в сутки в течение 7–10 дней. Для внутривенного капельного введения растворяют 2 г препарата в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и вводят в течение одного часа. На курс лечения применяют 10–20 инфузий.

Цефтриаксон: содержимое флакона (0,25; 1,0 г) растворяют в 2–5 мл специального растворителя, содержащего лидокаин, и вводят внутримышечно 1 раз в сутки в течение 3–4 недель.

Оксациллин и цефалоспорины применяют и при эндокардите стафилококкового генеза. Для усиления влияния на стафилококки их комбинируют с гентамицином или ванкомицином. В случае эндокардита, вызванного энтерококками, пенициллины комбинируют с ванкомицином. При этом следует помнить, что использование гентамицина или ванкомицина в период беременности возможно только по жизненным показаниям.

Применение глюкокортикоидов (гидрокортизона, преднизолона, но не дексаметазона или бетаметазона) при обострении ревматического процесса во время беременности показано лишь в случае особой необходимости и находится в компетенции терапевта-кардиолога. Известно, что глюкокортикоиды при беременности могут вызвать аномалии развития у плода и привести к гипофункции коры надпочечников плода из-за снижения продукции АКТГ, а во II и III триместрах беременности — к плацентарной недостаточности.

Не следует применять салицилаты для лечения ревматизма у беременных, особенно в первые 8 недель и последние 2–3 недели беременности. Длительное

применение салицилатов в обычных «противовоспалительных» дозах опасно для матери, плода и новорожденного, так как, снижая образование простагландинов, препараты нарушают мочеобразование у плода (маловодие), задерживают наступление родов. Тормозя образование тромбосана A_2 в тромбоцитах, они нарушают их агрегацию, а из-за антагонизма с витамином К — нарушают активность зависящих от него факторов коагуляции крови. В результате могут быть пре- и постнатальные геморрагии разной локализации и интенсивности.

Сердечные гликозиды (дигосин, коргликон, строфантин и др.) — кардиотонические средства, они увеличивают силу сердечных сокращений и одновременно уменьшают частоту их сокращений.

Сердечные гликозиды не обладают тератогенным и эмбриотоксическим действием и могут применяться при беременности в обычных дозах. Внутрь *дигосин* в 1-й день назначают по 0,25 мг (1 табл.) 4–5 раз с равными промежутками, в дальнейшем — по 1–3 таблетки до достижения оптимальной дозы, которую принимают на протяжении 7–10 дней. Для внутривенных инъекций *дигосин* назначают в дозе 1–2 мл 0,025% раствора вместе с 10 мл 20% раствора глюкозы 1–2 раза в день в течение 4–5 дней. *Коргликон* (по 0,5–1 мл 0,06% раствора) или *строфантин* (по 0,5–0,75 мл 0,5% раствора) вводят внутривенно вместе с 20 мл 20% раствора глюкозы.

При назначении внутрь *дигосин* оказывает раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и может образовывать невсасывающиеся комплексы с компонентами пищи, а также с антацидами, аминогликозидами, холестирамином и некоторыми другими препаратами. Поэтому его дают больной через 1,5 ч после еды или принимают с интервалом в 2–3 ч с вышеназванными лекарственными средствами.

Биоусвоение из желудочно-кишечного тракта для дигоксина колеблется от 60 до 80%. Наличие сердечной недостаточности I–II степеней не нарушает всасывание препарата. При более тяжелой степени недостаточности нарушается кровоснабжение слизистой оболочки желудка и кишечника, что ухудшает усвоение препарата.

Внутривенно сердечные гликозиды надо вводить обязательно медленно (в течение 5–6 мин), чтобы успело произойти разведение препарата во всей массе циркулирующей крови. При быстром внутривенном введении существует опасность возникновения спазма системных сосудов (а следовательно, увеличение пред- и постнагрузки на больное сердце) и коронарных сосудов.

При резком снижении артериального давления и спадении вен раствор сердечных гликозидов иногда вводят в уздечку языка (объем раствора не должен превышать 1–2 мл). Эта область имеет хорошее кровоснабжение, и всасывание происходит очень быстро.

Эффект дигоксина возникает при приеме внутрь через 0,5–1 ч, а при внутривенном введении — через 10–20 мин.; эффект коргликона или строфантина — через 5–10 мин.

Элиминация дигоксина, коргликона и строфантина из организма осуществляется главным образом почками. При почечной недостаточности требуется коррекция режима их дозирования.

Период полуэлиминации из плазмы крови для дигоксина составляет около 1,5 сут, а для коргликона и строфантина — примерно 1 сутки. Сердечные гликозиды поступают практически во все ткани организма. Они легко проникают и к плоду, но на деятельность его сердца начинают оказывать влияние только с 22-х гестационных недель, когда в нем появляются соответствующие рецепторы и гликозиды начинают кон-

центрироваться в нем. В связи с этим названные гликозиды применяют с лечебной целью для ликвидации суправентрикулярных тахикардий у плода, назначая дигоксин матери в дозе меньше обычной терапевтической для взрослых, так как необходимый уровень гликозидов в крови плода и в его миокарде сохраняется дольше, чем у матери, и для нее такие дозы безопасны. Терапевтические дозы сердечных гликозидов, назначаемые взрослым, для плода не опасны, но при передозировке могут быть нарушения ритма сердца и у матери, и у плода.

У беременных может наблюдаться повышенная чувствительность миокарда к сердечным гликозидам при гипокальциемии, гипомагниемии и гиперкальциемии, которые возникают при назначении им салуретиков тиазидового ряда (дихлотиазида и др.), а также при гипоксемии и алкалозе.

Опасно также использовать сердечные гликозиды, назначая их одновременно со следующими препаратами:

— нестероидными противовоспалительными средствами (ацетилсалициловой кислотой, индометацином, бруфеном и т. п.), хинидином, сульфаниламидами, гепарином, непрямыми антикоагулянтами (так как эти препараты вытесняют гликозиды из связи с белками крови, увеличивают их свободную фракцию, а следовательно, и опасность интоксикации);

— адреномиметиками (изадином, сальбутамолом, орципреналином и т. п.) и ксантинами (теофиллином и др.) — так как эти препараты повышают чувствительность миокарда к гликозидам, увеличивают опасность интоксикации ими.

Существует целый ряд препаратов, которые можно вводить вместе с сердечными гликозидами для усиления их действия (препараты калия и магния, витамины В₁, В₅, В₆, В₁₂, В_с, Е, рибоксин, карнитин и др.).

Антикоагулянты, часто назначаемые больным, имеющим факторы риска развития тромбоэмболических

осложнений, следует применять при беременности крайне осмотрительно.

Гепарины могут быть низко- и крупномолекулярными. Последние не проникают через плаценту и прямо на плод не влияют. Для профилактики тромбоэмболий вводят высокомолекулярный гепарин в подкожную жировую клетчатку по 5000 ЕД 1–2 раза в сутки до и после проведенных оперативных вмешательств (кесарево сечение). Действие гепарина при однократном его введении продолжается 12–14 часов.

Длительное введение гепарина может привести к диспепсическим расстройствам, тромбоцитопении, геморрагии и остеопорозу у беременной женщины.

Следует обратить внимание на то, что гепарин образует комплексные соединения с антибиотиками в плазме крови, лишая их противомикробной, а себя — антитромботической активности.

Антикоагулянты непрямого действия (фенилин, диккумарин, неодикумарин и др.) проходят через плацентарный барьер и снижают свертываемость крови у плода, что приводит к кровоизлияниям во внутренние органы. Известно, что назначение этих препаратов во втором и третьем триместре беременности примерно у 3% новорожденных сопровождается нарушениями развития ЦНС. У этих детей отмечают атрофию зрительного нерва, глухоту, задержку умственного и общего развития, судороги, микроцефалию. В родах у детей могут быть более выраженные геморрагии разной локализации, чем у детей, не подвергшихся интранатальному воздействию антагонистов витамина К. Эти серьезные осложнения делают применение антикоагулянтов непрямого действия крайне нежелательными во время беременности.

Антиаритмические средства должны применяться при беременности с большой осторожностью, недлительное время и не в I триместре беременности.

Новокаинамид при желудочковой экстрасистолии назначают внутрь, вначале в дозе 0,25–0,5 г каждые 4–6 часов. Для купирования пароксизмальной желудочковой тахикардии вводят препарат в вену в дозе 0,2–0,5 г со скоростью 25–50 мг в одну минуту, а далее проводят поддерживающую инфузию из расчета 2–3 мг в минуту. После купирования пароксизма назначают поддерживающую дозу внутрь по 0,25–0,5 г каждые 4–6 часов.

Лидокаин при желудочковой экстрасистолии и тахикардии вводят внутривенно вначале струйно (в течение 3–4 мин) в среднем по 2 мг в минуту. Продолжительность инфузии зависит от состояния больного и результатов применения препарата. Лидокаин для инфузий разводят в изотоническом растворе натрия хлорида.

Необходимо помнить, что и новокаинамид, и лидокаин способны снизить артериальное давление и этим вызвать внутриутробную гипоксию. Поэтому их введение должно быть очень осторожным, при постоянном контроле за артериальным давлением.

Для купирования острых нарушений ритма можно использовать и *амиодарон*. Препарат вводят внутривенно обычно из расчета 5 мг/кг (вводят медленно в 250 мл 5% раствора глюкозы); при необходимости делают повторные инфузии через 24 часа.

Амиодарон — весьма эффективный антиаритмический препарат, он может даже устранить аритмию сердца у плода, не поддававшуюся терапии дигоксином. Однако амиодарон содержит йод (7,5 мг органического йода на 20 мг препарата), способный угнетать щитовидную железу плода.

Для лечения застойной сердечной недостаточности у беременных применяют и диуретики. Подробно об этих препаратах см. в разделе 5.2.3.

Лечение сердечной астмы и отека легких у беременных должно быть энергичным и незамедлительным. Для уменьшения венозного возврата крови к сердцу

больной надо придать сидячее положение, спустить ее ноги с кровати, наложить на конечности жгуты (турникеты). Лучше накладывать на проксимальные отделы бедра или плеча манжетки от тонометров и накачивать в них воздух, поддерживая давление приблизительно на 10 мм рт. ст. ниже диастолического АД. Это не препятствует артериальному притоку, изначально ограничивает венозный отток. Снимают жгуты, постепенно ослабляя их. При наличии тромбофлебита или отеков на ногах жгуты не накладывают. Внутривенно медленно вводят 0,5–0,75 мл 0,5% раствора *строфантина* или 1 мл 0,025% раствора *дигоксина* или 1 мл 0,06% коргликона и 40–120 мг *фуросемида*=*лазикса*. Уменьшению венозного кровотока к сердцу способствует внутривенное капельное введение 50–100 мг *арфонада* (ганглиоблокатора) в 100–200 мл 5% раствора глюкозы. Возможно медленное внутривенное введение *тадамонала* (или 1 мл 0,25% раствора дроперидола с 1 мл 0,005% раствора фенганила).

При лечении отека легких до родов необходимо подкожное введение 1 мл 2% раствора пантопона с 0,25 мл 0,1% раствора атропина. Больным с сердечной астмой следует проводить ингаляцию увлажненного кислорода, при отеке легких рекомендуют ингаляцию пеногасителей: 70–96% спирта при ингаляции с кислородом через носовой катетер, 40–50% спирта при масочной ингаляции. При появлении признаков сердечной недостаточности на фоне обострения ревматического процесса в I триместре беременности ее следует прервать, так как в случае сохранения беременности прогноз весьма неблагоприятный.

При лечении инфаркта миокарда у беременных приходится применять лекарственные препараты, которые могут оказать неблагоприятное влияние на плод, маточно-плацентарный кровоток, систему гемостаза. Однако сохранение жизни женщины является определяющим в выборе медикаментозной терапии. Для эк-

стремленного устранения болевого приступа вводят 1–2 мл 2% раствора *промедола* с 0,5 мл 0,1% раствора *атропина*, медленное внутривенное введение 1–2 мл 0,25% раствора *дроперидола* и 1–2 мл 0,005% раствора *фентанила* в 20 мл 20% раствора глюкозы. При возможности дают наркоз смесью закиси азота и кислорода (1:4 и далее 1:1). Необходимо проведение антикоагулянтной терапии: 10 000–15 000 ЕД *гепарина* (лучше внутривенно) в качестве начальной дозы, затем каждые 4–6 часов его вводят по 5000–10 000 ЕД под ежедневным контролем времени свертывания крови (оно должно быть в 2–3 раза больше нормального). При рентгенологическом верифицированном тромбозе коронарной артерии осуществляют тромболитическую терапию. Тромболитизис возможен только при раннем начале лечения (не позднее 4–6 часов после начала болевого приступа). Для тромболитизиса внутривенно капельно в течение 30 минут вводят 1 000 000 ЕД или в течение 1 ч — 1 500 000 ЕД *стрептокиназы*. Затем переходят на лечение гепарином.

При беременности тромболитические препараты надо применять с осторожностью, так как они могут вызвать кровотечение и пирогенные реакции.

С целью профилактики аритмий в течение первых двух суток заболевания следует вводить внутривенно *лидокаин*: сначала одномоментно 100 мг, затем капельно со скоростью 1–3 мг/мин. Можно также применять *новоканнамид*, который вводят медленно внутривенно, начиная с 25 мл 10% раствора, потом повторно с 5-минутными интервалами вводить по 1 мл препарата, не превышая суммарной дозы 1000 мг. При синусовой брадикардии хороший эффект оказывает подкожное или внутривенное введение 0,5–1,0 мл 0,1% раствора *атропина*. При обширном инфаркте миокарда и признаках ухудшения гемодинамики показано абдоминальное родоразрешение — операция кесарева сечения.

5.2.2. Болезни сосудов у беременных

Увеличение содержания в крови у женщин во время беременности половых гормонов (особенно гормона желтого тела) обуславливает некоторые изменения в структуре сосудистой стенки как артерии, так и вен.

Частота расслоения аорты, а также разрывов аневризмы аорты и селезеночной артерии у беременных выше, чем у небеременных женщины соответствующего возраста. 10–20% смертей матерей бывает обусловлено теми или иными сосудистыми катастрофами, в том числе в 2–5% случаев — внутричерепными кровоизлияниями.

Аневризмы артерий представляют серьезную угрозу для жизни беременных, летальность от разрыва аневризм может превышать 75%. В большинстве случаев обнаруживают аневризмы селезеночной артерии, мозговых артерий, почечных, подвздошных, реже — коронарных артерий (но разрыв их почти всегда фатален). Фактором, способствующим разрыву аневризмы, в основном является артериальная гипертензия, реже — напряжение мышц в родах.

Расслаивающаяся аневризма аорты обычно возникает до родов (III триместр), реже — в родах и раннем послеродовом периоде. Весьма высок риск расслоения аорты у женщин с синдромом Марфана, с коарктацией аорты.

При остром расслоении грудного отдела аорты возникает резчайшая боль за грудной или в спине, ведущая нередко к развитию коллапса. Боль при расслоении брюшного отдела аорты напоминает почечную колику и имеет волнообразный характер: иногда возникает асимметрия пульса на руках или ногах с признаками нарушения кровообращения в конечностях. При постепенном расслоении аорты может развиться сердечная недостаточность.

Лечение. При расслоении аорты необходимы покой; интенсивная обезболивающая терапия; введение препаратов, снижающих силу и частоту сокращений миокарда (талинолол, пропранолол или другие бета-адреноблокаторы), и дополнительное назначение средств, уменьшающих артериальное давление в случае его повышения. После купирования боли и нормализации артериального давления беременную надо перевести в кардиохирургическое отделение для решения вопроса об операции, после которой обычно беременность приходится прерывать.

Варикозная болезнь. Варикозные изменения поверхностных вен нижних конечностей у беременных обнаруживают очень часто (8–20%), иногда они сочетаются с варикозными изменениями вен таза, геморроидального сплетения, паховой области, наружных и внутренних половых органов. Предрасполагающими факторами в значительной степени являются гормональные влияния — заболевание чаще (в 2–4 раза) наблюдают у женщин, что связано с действием прогестерона, который снижает тонус гладкой мускулатуры венозной сети. Частота возникновения варикозного расширения вен нарастает после каждых последующих родов.

Больные предъявляют жалобы на чувство тяжести в ногах, быструю утомляемость, иногда — парестезии, тянущие тупые боли в голених, судороги в икроножных мышцах. К вечеру могут появляться отеки тыла стоп, голеностопных суставов, и пастозность голеней. В некоторых случаях при варикозном расширении вен нижних конечностей возникают сильные боли, ограничивающие подвижность беременной, а также трофические кожные расстройства.

У беременных, страдающих варикозным расширением вен, высок риск развития флебитов, перифлебитов, тромбофлебитов и флеботромбозов, тромбоемболических осложнений, чаще возникают акушерские

осложнения, а также разрывы варикозных узлов шейки матки, влагалища, наружных половых органов с образованием гематом и кровотечений.

Беременность при неосложненном варикозном расширении вен, как правило, можно сохранить, если нет сопутствующих заболеваний, отягощающих материнский прогноз.

Лечение при беременности должно быть консервативным. При тромбозе поверхностных варикозно-расширенных вен местная терапия должна включать применение холода (в течение 2-х дней); эластическое бинтование нижних конечностей или ношение эластичных трико, чулок, которые следует одевать перед вставанием лежа в постели; возвышенное положение нижних конечностей во время сна; использование мазей (гепариновая, троксевазиновая, бутадионовая). Полезны различные гигиенические мероприятия — ходьба после эластичного бинтования, что увеличивает скорость кровотока, ежедневное обмывание ног под душем. Внутрь принимают противовоспалительные и дезагрегантные средства. С лечебной целью используют нестероидные противовоспалительные средства — *ацетилсалициловую кислоту* = *аспирин* (внутрь после еды по 0,125 г 1 раз в сутки в течение 10–15 дней) и *бутадион* (внутрь после еды по 0,15 г 3 раза в сутки в течение 10–15 дней).

Оба препарата не следует назначать женщинам в первые 3 мес. беременности в связи с имеющимися экспериментальными данными о их тератогенном действии.

При лечении названными средствами довольно часто возникают нежелательные эффекты: боли в области желудка, тошнота, рвота, задержка жидкости в организме, «аспириновая» астма, аллергические реакции. При использовании ацетилсалициловой кислоты — геморрагии, при назначении бутадиона — лейкопения (вплоть до агранулоцитоза). Наконец, следует

помнить, что существует риск преждевременного закрытия артериального протока у плода.

Теоникол (ксантинола никотинат) сочетает свойства веществ группы теофиллина и никотиновой кислоты. Препарат назначают внутрь после еды по 0,15 г 3 раза в день, курс — 2 мес. Таблетки проглатывают, не разжевывая.

При применении теоникола, особенно при приеме натощак, возможны ощущение жара, покалывание и покраснение кожи верхней части тела (головы и шеи), общая слабость, головокружение, ощущение давления в голове. Эти явления особенно выражены при вертикальном положении больного.

Беременным женщинам теоникол нельзя (!) вводить парентерально из-за опасности развития сильной гипотензии и возникновения внутриутробной гипоксии плода.

Троксевазин по действию близок к рутину. Препарат уменьшает проницаемость капилляров, оказывает противоотечное (противовоспалительное) действие. Его вводят внутримышечно по 5 мл 10% раствора 1 раз в сутки в течение 5 дней, а затем назначают внутрь во время еды по 0,3 г в сутки, курс лечения — до 4 нед.

Эскузан — экстракт из плодов конского каштана, содержит флавоноиды, близкие по природе к рутину. Препарат уменьшает проницаемость капилляров, повышает тонус венозных сосудов, уменьшает воспалительные явления. Его назначают внутрь до еды по 12–15 капель 3 раза в день, курс лечения 10–15 дней.

Дипиридамол — антиагрегант (потенцирующий эффект аденозина, повышающий продукцию простаглицлина эндотелиальными клетками) и сосудорасширяющий препарат. Он не только безопасен для плода и новорожденного, но, напротив, очень полезен, так как улучшает фетоплацентарный кровоток, устраняет внутриутробную гипоксию.

Препарат назначают внутрь (натощак за 1 ч до еды) по 0,025–0,05 г 3 раза в день. Курс лечения продолжается от нескольких недель до нескольких месяцев.

5.2.3. Болезни почек у беременных

Гломерулонефрит у беременных

Гломерулонефритом болеют 0,1–0,2% беременных женщин. Еще недавно допустимость сохранения беременности у женщин, больных гломерулонефритом ставилась под сомнение. В настоящее время, хотя проблема сочетания гломерулонефрита с беременностью окончательно не решена, все же при определенных формах этого заболевания прогноз может считаться благоприятным, и беременность в таких случаях допустима.

Этиология. Гломерулонефрит — инфекционно-аллергическое заболевание, возбудителем болезни в большинстве случаев является гемолитический стрептококк. Развитие гломерулонефрита в большинстве случаев связано с перенесенной стрептококковой инфекцией (ангина, кожные заболевания и т. п.). Важная роль также принадлежит скарлатине, однако ее встречаемость у беременных в настоящее время невелика. Подтверждением стрептококковой этиологии гломерулонефрита служат результаты иммунологических исследований. Стрептококковые антигены находят в крови более чем у половины больных острым гломерулонефритом. Антитела к стрептококковому антигену обнаружены у всех больных острым нефритом. В развитии гломерулонефрита имеет значение не непосредственный контакт микроорганизма с тканью почки, а иммуно-аллергическая реакция организма на инфекцию.

Иммунобиологический процесс длится 2–3 недели, прежде чем развиваются гематурия, протейнурия, отеки и артериальная гипертензия.

Патогенез основных симптомов гломерулонефрита сложен. В патогенезе отеков имеет значение увеличение проницаемости капилляров для жидкости и белка, вызванное повышением активности гиалуронидазы. О пораженности сосудистой стенки можно судить по присутствию белка в отечной жидкости. Гидратация тканей способствует увеличению содержания в них осмотически активных веществ (солей, мочевины), обусловленному изменениями обмена веществ и понижением фильтрационной способности почек. Патогенез артериальной гипертензии связан с увеличением объема циркулирующей крови вследствие уменьшения клубочковой фильтрации и задержки натрия и воды. Среди регуляторных механизмов, обуславливающих изменение гемодинамики при почечной гипертензии, важнейшее место принадлежит ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Протеинурия возникает при поражении эпителиальных клеток клубочковых капилляров, количество выделяемого с мочой белка зависит от поражения клубочков. Поражение эндотелия и базальной мембраны наблюдаются при длительном течении заболевания, особенно велика протеинурия при нефротической форме хронического гломерулонефрита. Анемия — одно из частых проявлений патологии почек. В почках образуется эритропоэтин — гуморальный фактор, регулирующий эритропоэз и повышающий синтез гемоглобина. При остром гломерулонефрите анемия, помимо нарушения эритропоэза, связана также с разведением крови вследствие гиперволемии, и прежде всего — гидремии.

Клиника. По клиническому течению различают острый и хронический гломерулонефрит. Острый гломерулонефрит чаще принимает циклическую форму, которая возникает в среднем через 10 дней (от 1-й до 3-х недель) после стрептококкового поражения. Начало

заболевания острое — головная боль, боли в пояснице, одышка, отеки на лице, часто отмечают олигурию, повышение артериального давления; у одной трети больных развивается лихорадка и макрогематурия. Почечная и внепочечная симптоматика заболевания сохраняется от нескольких дней до 2–3 недель. Затем постепенно увеличивается количество мочи, снижается артериальное давление, исчезают отеки и признаки сердечной недостаточности. Гематурию и протеинурию наблюдают в течение нескольких месяцев, вплоть до полного выздоровления или перехода заболевания в хроническую форму.

Острый гломерулонефрит, не вылеченный в течение года, считают перешедшим в хронический нефрит. Различают следующие формы хронического гломерулонефрита: злокачественную, смешанную, нефротическую, гипертоническую, латентную и терминальную. Частота различных форм хронического нефрита у беременных не соответствует таковой вне беременности. Во время обострения хронического гломерулонефрита развивается клиническая картина, подобная острому нефриту, но во время беременности обострение встречается редко.

Гломерулонефрит оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и особенно на состояние плода. Поздний токсикоз беременных развивается почти у половины больных гломерулонефритом. Следует подчеркнуть, что прогноз определяет форма гломерулонефрита, а не отдельные симптомы заболевания.

Больные острым гломерулонефритом в ряде случаев могут доносить беременность до срока родов, но у большинства больных с острым и обострением хронического гломерулонефрита беременность следует прерывать независимо от срока. Женщины, страдающие хроническим гломерулонефритом, должны быть обсле-

дованы в первые 12 недель беременности для уточнения формы заболевания и решения вопроса о сохранении беременности.

Больные с латентной формой гломерулонефрита могут наблюдаться в женской консультации с целью своевременной диагностики первых признаков обострения хронического гломерулонефрита.

Больные нефротической формой гломерулонефрита должны быть госпитализированы и при необходимости находиться в стационаре до родов.

Больные с гипертонической и смешанной формами госпитализируются для прерывания беременности.

Родоразрешение при латентной форме гломерулонефрита не имеет особенностей, при нефротической, смешанной и гипертонической формах болезни часто возникает необходимость досрочного родоразрешения путем родовозбуждения. Кесарево сечение проводят по акушерским показаниям.

Лечение беременных, больных гломерулонефритом, должно включать постельный режим, ограничение поваренной соли и жидкости, диету, содержащую повышенное количество белка.

Фармакотерапия является основой лечения гломерулонефрита. Однако во время беременности приходится применять только симптоматическое лечение. В этиологической (противострептококковой) терапии нет необходимости, поскольку острый гломерулонефрит во время беременности возникает редко. Патогенетическая терапия гломерулонефрита невозможна, так как используемые для этой цели препараты (большие дозы кортикостероидов, цитостатические средства, иммунодепрессанты) противопоказаны вследствие эмбриотоксического действия. При легком латентном течении гломерулонефрита беременные не нуждаются в лекарственной терапии.

Для снижения повышенного артериального давления чаще используют: *апрессин*=гидралазин, *метилдофу*=допегит, *клофелин*=клонидин=гемитон, *дибазол*, *па-наверин*, *миноксидил*.

При выборе антигипертензивных средств и их доз необходимо знать, что резкое снижение артериального давления ухудшает маточно-плацентарное кровообращение и может оказаться вредным для внутриматочного плода. Поэтому целесообразно использовать препараты, обладающие несколькими эффектами, либо сочетать несколько препаратов в меньших дозах.

Апрессин (гидралазин) наиболее часто используют у беременных как при постоянном повышении артериального давления, так и при гипертонических кризах. Для плода и новорожденного этот препарат безопасен, хотя и есть наблюдения о некоторой задержке внутриутробного роста плода. У женщины может вызвать небольшую тахикардию, изредка — нарушения функции желудочно-кишечного тракта. *Апрессин* назначают внутрь после еды, начиная с дозы 0,01–0,025 г 2–4 раза в день, постепенно уменьшая дозу.

Метилдофа (допегит) также широко используют в акушерстве, считают даже, что он единственный препарат, улучшающий прогноз для плода при эссенциальной артериальной гипертензии у матери. Он не оказывает неблагоприятного влияния на плод или новорожденного, хотя есть наблюдения о возникновении у некоторых детей положительной реакции Кумбса, но без гемолитической анемии. Прием беременной высоких доз препарата (2 г в сутки и больше) может вызвать кишечную меконнальную непроходимость у недоношенных и незрелых новорожденных детей.

Метилдофу назначают внутрь, начинают с 0,25 г 2–3 раза в день. При необходимости увеличивают дозу до 1,5–3 г в сутки.

Клофелин (клонидин, гемитон) эффективно снижает артериальное давление у женщин. К тому же он обладает анальгетическим, антигипоксантичным действием, способен прекратить преждевременно начавшиеся роды, не нарушает сердечную деятельность плода. У большинства новорожденных не отмечают отрицательных эффектов, но все же описаны явления «отдачи», проявляющиеся у некоторых детей в возникновении гипертонических кризов и их последствий на 2–3-й день после рождения (как и у взрослого после внезапной отмены препарата).

Препарат назначают в строго индивидуальных дозах; начинают с 0,075 мг 2–4 раза в сутки (гипотензивный эффект развивается через 1–2 ч и продолжается после однократного приема 6–8 ч). Если гипотензивный эффект недостаточен, увеличивают разовую дозу через каждые 1–2 дня на 0,0375 мг до 0,15–0,3 мг на прием до 3–4-х раз в сутки.

Иногда с антигипертензивной целью применяют спазмолитические средства — *дибазол* или *папаверин*. Если артериальная гипертензия протекает с церебральными кризами, особенно полезно назначение дибазола и магнезии (о последней подробно см. раздел 5.3). Но у этих препаратов небольшая эффективность. Дибазол назначают внутрь по 0,02 г 3 раза в день или по 2–4 мл 1% раствора внутримышечно. Папаверин — по 0,02 г 3 раза в день внутрь.

Миноксидил — агонист (открыватель) кальциевых каналов в гладкомышечных клетках сосудов (главным образом артерий). Возникает гиперполяризация клеточной мембраны, препятствующая поступлению кальция внутрь клетки. Препарат назначают только внутрь по 0,005 г 2 раза в сутки в течение 10–14 дней. Другие антигипертензивные средства применяют реже или вовсе не используют.

Резерпин (внутри по 0,1 или 0,25 мг 1–4 раза в сутки) опасен для плода и новорожденного. Снижая содержание моноаминов в структурах головного мозга, он вызывает длительное (иногда на неделю и дольше) угнетение его деятельности, проявляющееся в нарушении дыхания, сосания, в сонливости, снижении температуры тела. К тому же он повышает освобождение гистамина, увеличивающего набухание слизистой оболочки носа и затрудняющего носовое дыхание, повышающего отделение кислого желудочного сока.

Октадин (гуанетидин) не рекомендуют назначать беременным, так как он вызывает ортостатические явления, нарушающие фетоплацентарный кровоток и приводящие к внутриутробной гипоксии плода. Описаны случаи паралигического илеуса у новорожденных после приема этого препарата матерью.

Бета-адреноблокаторы — анприлин (индерал, обзидан), пиндолол (вискен), надолол, талинолол (корданум) — эффективно снижают артериальное давление, но большинство из них легко проникают через плаценту к плоду, приводя к снижению массы плаценты, внутриутробной задержке роста плода, к постнатальной гипогликемии, гипокальциемии; у новорожденного может быть дыхательная депрессия, приступы апноэ, асфиксия, брадикардия. Беременных, длительно получающих бета-адреноблокаторы, относят к группе риска, а их новорожденные требуют особого внимания в первые дни жизни. Ряд акушеров считают, что данные препараты следует использовать лишь в тяжелых случаях, при наличии угрозы жизни матери. Наиболее предпочтительны кардиоселективные препараты типа талинолола, которые меньше проникают к плоду и меньше влияют на него.

Женщинам, принимающим бета-адреноблокаторы, категорически противопоказаны антикальциевые пре-

параты (верапамил=изоптин, нифедипин=кордафен и пр.) и местные анестетики (лидокаин, тримеканн и пр.), так как велика опасность резкого ослабления сердечных сокращений, выраженного падения артериального давления и внутриутробной гипоксии плода.

Антикальциевые препараты, в частности *нифедипин* (кордафен, коринфар), хорошо снижает артериальное давление у матери, есть сообщения об успешном его использовании для купирования гипертонических кризов у беременных, но следует учесть его угнетающее влияние на сократительную активность миометрия, что может стать причиной задержки родов.

Каптоприл, эналаприл и другие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — противопоказаны беременным, так как они нарушают функцию почек плодов (что проявляется в развитии олигогидрамниона, последний может привести к контрактуре конечностей, деформации черепа, гипоплазии легких) и новорожденных, приводя к олигурии и даже к анурии из-за геморрагий в мозговой слой почек. К тому же данные препараты нарушают фетоплацентарный кровоток.

Ганглиоблокаторы (бензогексоний, пентамин и пр.) иногда применяют в качестве антигипертензивных средств, но это опасно, так как они нарушают фетоплацентарный кровоток, вызывают внутриутробную гипоксию, иногда паралитический илеус и у матери, и у плода.

Нитроглицерин начали вводить внутривенно (в дозе 32–220 мкг/мин) при гипертонических кризах у рожениц. Он хорошо снижает повышенное артериальное давление у матери, улучшает фетоплацентарный кровоток и не влияет на артериальное давление у плода и новорожденного.

Натрия нитропруссид нежелателен для беременных, особенно с нарушением выделительной функции почек, так как образующиеся из него метаболиты — тиоцианат

и особенно цианиды — могут задержаться в организме плода и вызвать его интоксикацию, сохраняющуюся и у новорожденного. Хотя иногда его и применяют в тяжелых случаях у женщины с гипертоническим кризом и отеком легких, но поддерживающую терапию проводят другими препаратами.

Для снижения повышенного артериального давления с целью устранения отеков при гломерулонефрите у беременных используют различные *мочегонные средства*. В первые 3 месяца беременности назначать диуретики не следует.

Когда нужно получить быстрый эффект, применяют *фуросемид*=*лазикс* (внутрь или внутримышечно по 20–40 мг 1–2 раза в сутки) или *этакриновую кислоту*=*урегит* (внутрь или внутривенно по 50–100 мг 1 раз в сутки).

При приеме внутрь фуросемид и этакриновая кислота хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, биоусвоение составляет 60–70%. В крови диуретики связываются с белками более чем на 95%.

Биотрансформация осуществляется в печени за счет образования парных соединений с глюкуроновой кислотой. Препараты экскретируются почками путем фильтрации и канальцевой секреции (75%) и частично печенью с желчью.

При острой и хронической почечной недостаточности почечный клиренс данных диуретиков уменьшается, но возрастает их выведение кишечником. Период полуэлиминации из крови колеблется от 30 до 90 мин.

Фуросемид и этакриновую кислоту можно комбинировать с вышеназванными антигипертензивными средствами, а также с препаратами для лечения сердечной недостаточности. Однако их нельзя (!) одновременно назначать с ото- и нефротоксичными препаратами (усиление нежелательных реакций), а также с нестероидными противовоспалительными средствами (фармакодинамический антагонизм).

Важно подчеркнуть, что фуросемид и этакриновая кислота эффективны и при острой, и при хронической почечной недостаточности. Причем их можно назначать в любую фазу почечной недостаточности. Эффективность препаратов сохраняется и при значительном снижении скорости клубочковой фильтрации.

Однако при нефритической и нефротической формах острого гломерулонефрита из-за гипоальбуминемии снижена диуретическая реакция, поэтому их вводят в большей дозе.

Следует отметить, что оба препарата легко проникают к плоду, и чем меньше новорожденный доношен, тем дольше остаются препараты в его организме не только до, но и после рождения, увеличивая выведение воды, натрия, вызывая дегидратацию, гипергликемию. К тому же оба диуретика ототоксичны.

Для курсового лечения, способствующего снижению артериального давления и ликвидации отеков в течение нескольких дней, используют *гипотиазид*=*дихлотиазид*, *клопамид*=*бринальдикс*, *верошпирон*=*альдактон*=*спиронолактон*.

Гипотиазид назначают внутрь в дозе 25–50 мг 1 раз в сутки (утром) в течение недели, после перерыва (3 недели) курс лечения повторяют.

Клопамид принимают утром внутрь, начиная с 40 мг, при необходимости дозу увеличивают до 60 мг в день. Поддерживающие дозы 10–20 мг в день или через день.

Оба препарата можно комбинировать с другими антигипертензивными средствами и с калийсберегающими мочегонными средствами (например, верошпироном). Однако их опасно назначать вместе с сердечными гликозидами (увеличивается риск возникновения интоксикации последними), глюкокортикоидами и гипогликемизирующими средствами (усиливается гипокальциемия), ацетилсалициловой кислотой (снижается ее экскреция).

Длительное применение гипотиазида и клопамида сопровождается у беременных женщин нежелательными эффектами, к числу которых относят гипокальциемию, гипонатриемию, гипомагниемию, гиперкальциемию, гиперурикемию, снижение устойчивости к глюкозе, гипохлоремический алкалоз, гиперлипидемию.

Гипотиазид у некоторых беременных снижает экскрецию эстриола с мочой, может вызвать ограничение кровотока в плаценте; у новорожденного может быть гипонатриемия и гипокальциемия, иногда тромбоцитопения.

Верошпирон — калийсберегающее мочегонное средство. Его применяют внутрь после еды в дозе 50–300 мг в 2–4 приема. При наступлении необходимого эффекта дозу понижают.

Всасываемость верошпирона из желудочно-кишечного тракта большая — 90%, однако в связи с высоким уровнем метаболизма в печени при первом прохождении биодоступность его очень индивидуальна и колеблется от 30% до 70%.

Связь препарата с белком — более 90%. У него небольшой объем распределения — примерно 0,05 л/кг. В печени верошпирон превращается в несколько активных метаболитов, из них основным является капренон, обладающий 70% активности спиронолактона. Выводится верошпирон с мочой (50%) и с желчью (50%), в основном в виде метаболитов.

Верошпирон следует применять с большой осторожностью, так как у больных с почечной недостаточностью особенно часто возникают гиперкалиемия и метаболический ацидоз. Кроме того, у женщин нежелательное действие препарата иногда проявляется вирилизацией, общей слабостью, сонливостью, головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, гипонатриемией, кожными сыпями, холестаазом, тромбоцитопенией.

Лечение гипопротеинемии заключается во введении белковых жидкостей. *Сухую плазму* в разведении би-дистиллированной водой в отношении 1:3 вводят по 200–300 мл внутривенно капельно 2–3 раза в неделю. С этой же целью в вену вводят 20% *раствор альбумина* до 100–200 мл или *протеина* по 200–300 мл.

К симптоматической терапии относят и лечение анемии при гломерулонефрите. При этом используют препараты железа: *железа закисного лактат* и др. (для приема внутрь по 0,3–0,5 г 3–4 раза в день) и *феррум лек* и др. (для внутримышечного и внутривенного введения). Феррум лек внутримышечно вводят через день; максимальная суточная доза — 4 мл (2 ампулы); внутривенно вводят — в 1-й день 2,5 мл, во 2-й день — 5 мл, в 3-й — 10 мл, затем 2 раза в неделю по 10 мл. Содержимое ампулы для внутривенного введения разводят изотоническим раствором натрия хлорида до 10 мл. Не следует допускать попадания раствора в подкожную жировую клетчатку. Для внутривенного введения категорически запрещено использовать препараты, предназначенные для внутримышечного введения.

Железа закисного лактат (препарат двухвалентного железа) назначают внутрь натощак. При возникновении легких диспепсических расстройств, следует перейти на прием препарата после еды, хотя усвоение его в этом случае ухудшается.

В желудке железо образует водорастворимые низкомолекулярные комплексы с пептидами, аминокислотами, гемом, фруктозой, аскорбиновой, щавелевой и янтарной кислотами. Эти комплексы не выпадают в осадок в щелочной среде кишечника, и содержащееся в них железо всасывается. Поэтому одновременно с препаратами железа больная должна получать полноценное питание, содержащее мясные продукты, фрукты. Если у пациента обнаруживают недостаточную продукцию соляной кислоты и пепсина в желудке, то их

необходимо назначать в качестве лекарства, чтобы обеспечить освобождение из белков олигопептидов, аминокислот, гема, необходимых для всасывания железа в кишечнике. Вместе с тем одновременно с железом нельзя принимать вещества, образующие с ним комплексы, выпадающие в щелочной среде кишечника в осадок и невсасывающиеся из него. К таким веществам относят: препараты кальция, фосфаты и молочные пищевые продукты, их содержащие, тетрациклины, левомицетин, пеницилламин, антациды, а также хлебные злаки и бобовые, в состав которых входит фитиновая кислота.

Биоусвоение железа из желудочно-кишечного тракта составляет 10–20%. Всасывается оно преимущественно в двенадцатиперстной кишке, а при анемиях — и в других отделах тонкой кишки. Комплексы с железом активно захватываются щеточной каемкой клеток слизистой оболочки кишечника. Следует подчеркнуть, что полноценность эпителия зависит от достаточности в организме фолиевой и аскорбиновой кислот, а также цианокобаламина. В клетке железо освобождается из комплекса и транспортируется по направлению к серозной поверхности либо путем простой диффузии (по градиенту концентрации), либо в комплексе со специальным белком-носителем, синтез которого повышается во время анемии. Активность белка-носителя зависит от энергии, поставляемой гемсодержащими ферментами и белком, в состав которого входит медь. Этот белок переносит железо через клетку только один раз, для переноса следующей порции необходимо синтезировать новые молекулы белка, но на это требуется 4–6 часов. Поэтому препараты железа следует принимать не чаще, чем через 5 часов (то есть 3–4 раза в сутки), иначе в кишечнике останется невсосавшееся железо и несмотря на то, что оно двухвалентное, может вызвать раздражение слизистой оболочки кишечника. Если в клетке слизистой оболочки оказалось избыточ-

ное количество двухвалентного железа, оно может окислиться до трехвалентного и соединиться с апоферритином, превратив его в ферритин, который затем со слущивающейся клеткой попадает в просвет кишечника и выводится из организма. Напомним, что десквамация половины клеток эпителия происходит через каждые 3–4 дня.

Попав в кровеносное русло, двухвалентное железо окисляется до трехвалентного состояния и соединяется с трансферрином (сидерофилином). Следует подчеркнуть, что в железотрансферриновом комплексе железо находится всегда в трехвалентной форме. В норме большая часть названного бета-глобулина занята железом, и только при его недостатке в организме (железодефицитная анемия и т. п.) значительная часть транспортного белка не связана с трехвалентным железом. Количество трансферрина в крови может снижаться при заболеваниях печени (недостаточный синтез), почек (повышена потеря из организма), а также при его врожденном дефиците (передается от родителей с рецессивными генами). В этих случаях у больного уменьшается общая железосвязывающая способность плазмы крови, что крайне важно знать при введении инъекционных препаратов железа, так как несвязанное железо повреждает эндотелий сосудов, вызывает гемолиз эритроцитов, расширяет артериолы и венулы, повышает их проницаемость, способствует преципитации белка.

У беременных уровень трансферрина в крови обычно выше нормы.

При внутримышечном введении трехвалентное железо быстро абсорбируется: за первые 12 часов всасывается около 85% препарата. Максимум концентрации железа с почти полным насыщением трансферрина определяется через 2–8 часов, а через 12–24 часа первые порции железа уже обнаруживаются в эритроцитах. Внутривенно препараты трехвалентного железа

надо вводить медленно в течение 3–5 минут, а лучше 8–10 минут. Парентерально препараты железа вводят 1 раз в сутки или реже. Инъекции должны выполняться только в стационаре.

Из крови железо поступает в органы кроветворения (костный мозг), в органы депонирования (печень, селезенку) и в другие органы и ткани.

Железо элиминирует из организма, как уже было сказано выше, со слизывающимся эпителием кишечника, а также выводится с мочой, желчью и теряется при кровопотерях.

Об эффективности назначаемых препаратов железа судят по лабораторным критериям.

Так, к 5–7 дню лечения количество ретикулоцитов должно увеличиться в 1,5–2 раза по сравнению с исходными данными; начиная с 7–10 дня терапии повышается содержание гемоглобина (при назначении препаратов железа внутрь ежедневный прирост составляет около 0,9 г/л, а при парентеральном введении — 2,6–4 г/л); через 2–4 недели цветной показатель становится более 0,8, средний прирост эритроцитов составляет 40 тыс/мм³ в сутки.

Следует отметить, что устранение дефицита железа в тканях осуществляется медленнее, то есть после ликвидации анемии остается сидеропения. Для устранения последней необходимо продолжить назначение препаратов еще 7–10 дней (иногда значительно дольше). О достижении эффекта судят по содержанию цитохромов и других гемосодержащих ферментов в соскобах слизистой оболочки ротовой полости.

При тяжелой анемии, неэффективности лечения (в течение 2–3 недель) или непереносимости пероральных препаратов железа применяют его инъекционные формы. При этом обязательным является биохимическое подтверждение дефицита железа. При выраженной почечной и печеночной патологии инъекции препаратов железа противопоказаны. Их следует с осторож-

ностью назначать при гемохроматозе, артериальной гипертензии и тяжелой коронарной недостаточности. Перед применением железа парентерально не позже чем за 2–3 дня необходимо отменить оральные препараты железа.

Пиелонефрит у беременных

Пиелонефрит — самое частое заболевание почек у беременных, представляет собой воспалительный процесс с преимущественным поражением интерстициальной ткани и вовлечением в этот процесс лоханок и чашечек. Частота заболевания гестационным пиелонефритом колеблется от 3 до 10%, наиболее часто пиелонефрит развивается у беременных (48%), реже — у родильниц (35%) и рожениц (17%).

Этиология. Развитие пиелонефрита обусловлено наличием двух основных факторов: нарушением уродинамики верхних мочевыводящих путей и наличием инфекционного очага. Возбудителем гестационного пиелонефрита в основном (65%) являются микроорганизмы группы энтеробактерий — кишечная палочка, клебсиелла, протей, реже встречаются стафилококк, синегнойная палочка. Первичным очагом инфекции, откуда она попадает в почку, является любой гнойно-воспалительный процесс в организме женщины: гениталии, мочевыводящая система, хронический тонзиллит, кариозные зубы. Инфицирование происходит гематогенным, лимфогенным и восходящим путем из нижних отделов мочевыделительной системы.

Патогенез. Для развития гнойного очага в почках наличие одного инфекционного начала недостаточно, необходимы дополнительные факторы, способствующие возникновению воспаления в почечной ткани. Одним из них является нарушение уродинамики мочевых путей и кровообращения в почках, которые могут быть обусловлены не только механическими моментами, но и воздействием женских половых гор-

монов. При гормональной дискорреляции в почках возникает нарушение гемодинамики, следствием чего является диффузный отек стромы, коркового и мозгового вещества и дистрофические процессы в тубулярном отделе нефронов. Возникшие во время гестационного процесса гормональные изменения вызывают нарушение функции мочевого пузыря, которое проявляется в виде снижения его тонуса и увеличения емкости, а иногда — и в развитии пузырно-мочеточникового рефлюкса. Сдавление мочеточника варикозно-расширенной правой яичниковой веной, помимо нарушения оттока мочи, влечет за собой развитие гипоксии стенки мочеточника с последующими пролиферативными изменениями.

Пиелонефрит чаще диагностируют у первобеременных, что объясняется недостаточностью адаптационных механизмов к иммунологическим и гормональным изменениям, наступающим при беременности. Полагают, что многие женщины заболевают пиелонефритом еще в детском возрасте, при этом заболевание протекает латентно до наступления критических периодов: становления менструальной функции, беременности и др.

Клиника. Пиелонефрит у беременных протекает в острой или хронической форме. При острой форме он представляет собой общее инфекционное заболевание с выраженной интоксикацией организма и наличием характерных локальных симптомов. В начале заболевания преобладают общие симптомы тяжелого инфекционного процесса, ознобы, сопровождающиеся высокой температурой, головной болью, ломотой во всем теле, тошнотой, временами рвотой, обильным потоотделением при снижении температуры. Дыхание и пульс учащены, сухой, обложенный белым налетом язык. В процессе развития заболевания появляются локальные симптомы: боли в поясничной области с иррадиацией в верхнюю часть живота, паховую область, бедра, наружные половые органы. Иногда боль определяется

по ходу мочеточника. В дальнейшем боль локализуется в области пораженной почки, особенно в положении больной на спине, усиливается при глубоком вдохе, кашле.

Хроническому пиелонефриту присущи тупые боли в поясничной области, усиливающиеся при движении и физической нагрузке, головная боль, быстрая утомляемость, общая слабость, положительный симптом Пастернацкого, гипохромная анемия. В анализах мочи определяются умеренная протениурия, лейкоцитурия, микрогематурия. У значительного количества больных наличие артериальной гипертензии является следствием хронического пиелонефрита. В конечной стадии заболевания, когда происходит сморщивание почки, мочевого синдром мало выражен и клиническая картина характеризуется признаками, связанными с артериальной гипертензией и хронической почечной недостаточностью.

Течение беременности и родов у женщины, страдающей пиелонефритом, имеет ряд особенностей: острый пиелонефрит, впервые возникший во время беременности, не оказывает существенного влияния на течение беременности. Однако возможно прерывание беременности и возникновение на фоне пиелонефрита позднего токсикоза, осложняющего течение беременности и требующего в ряде случаев досрочного родоразрешения.

При хроническом пиелонефрите частота развития ОПГ-гестоза значительно выше, что определяет больший процент медикаментозного родовозбуждения при недоношенной беременности.

Дети, родившиеся от матерей, перенесших как острую, так и хроническую формы заболевания, нередко гипотрофичны и имеют признаки внутриутробного инфицирования. Перинатальная смертность особенно высока, если заболевание протекает с артериальной гипертензией.

Больные пиелонефритом должны находиться под тщательным наблюдением врача женской консультации и уролога для выявления ранних признаков обострения пиелонефрита и позднего токсикоза беременных.

Лечение гестационного пиелонефрита следует проводить во время беременности с учетом ее стадии (триместра), а в послеродовом периоде — с учетом способности проникновения лекарственных препаратов в молоко матери. Кроме того, при выборе доз антибактериальных препаратов нужно исходить из данных о суммарной функциональной способности почек. Об этом можно судить по величине относительной плотности мочи. При плотности 1,018–1,020 можно назначать обычные дозы антибиотиков, при гипостенурии дозы препаратов должны быть снижены в 2–4 раза во избежание кумуляции и побочных реакций. Лечение больных гестационным пиелонефритом должно быть строго индивидуально с учетом переносимости препарата, наличия в анамнезе аллергических реакций, давности воспалительного заболевания почек и степени его тяжести.

При лечении пиелонефрита в первом триместре беременности желательно использовать антибиотики из группы пенициллинов, большинство из которых не оказывают неблагоприятного влияния на плод. Подробно о пенициллинах см. раздел 5.2.1.

Ампициллин вводят внутримышечно по 500 мг 4–5 раз в день, курс от 10 суток до 3 недель.

Лучше применять *амоксиклав* (аугментин) — это комбинированный препарат, состоящий из амоксициллина и клавулановой кислоты. Амоксициллин, в отличие от ампициллина, обладает гораздо большим биоусвоением (биоусвояемость ампициллина около 40%, а амоксициллина — около 80%). Клавулановая кислота является ингибитором бета-лактамаз, ферментов, вырабатываемых некоторыми штаммами микробов и разрушающих незащищенные пенициллины.

Амоксиклав (аугментин) назначают внутрь по 375 мг 3 раза в сутки в течение 10–14 дней.

В случае, если возбудителем пиелонефрита оказались клебселлы, протей или синегнойные палочки, следует применять *карбенициллин* (внутри по 1 г 4 раза в сутки в течение 7–10 дней). Следует отметить, что к карбенициллину быстро развивается вторичная резистентность микроорганизмов. У препарата небольшая широта терапевтического действия, и его прием может привести к большому числу нежелательных эффектов (аллергические реакции, нейтротоксичность, интерстициальный нефрит, дисбактериоз кишечника, тромбоцитопении, нейтропении, лейкопении, эозинофилии, гипокальциемия и гипокальцистия, гипернатриемия). В связи с вышесказанным использование карбенициллина у беременных должно быть строго обоснованным.

Во втором и третьем триместрах беременности антибиотики можно применять более широко. Помимо пенициллинов, при необходимости возможно назначение цефалоспоринов и даже аминогликозидов. При пиелонефрите следует отдать предпочтение цефалоспорином III (*цефотаксим*=*клафоран*, *цефтриаксон*=*роцефин* и др.) и IV (*цефепим*=*максипим* и др.) поколений. Эти антибиотики обладают наибольшей активностью в отношении вышеназванной грамотрицательной флоры; они создают высокие концентрации в моче; хорошо проникают в почечную ткань; у них меньше кратность назначения, чем у цефалоспоринов I и II поколений.

Цефепим вводят внутримышечно по 1 г 2 раза в сутки в течение 7–10 дней. О *цефотаксиме* и *цефтриаксоне* см. раздел 5.2.1.

Однако, цефалоспорины III и IV поколений относят к препаратам ограниченного дозирования, у них меньше широта терапевтического действия, чем у цефалоспоринов I и II поколений. При их использовании больше опасность возникновения аллергических реакций, ней-

ротоксичности, гематотоксичности, гепатотоксичности. На фоне приема цефалоспоринов нельзя употреблять спиртные напитки — могут появиться диарея, тошнота, тахикардия, покраснение лица и пр.

Аминогликозидные антибиотики (гентамицин, тобрамицин, амикацин) применяют только в крайних случаях. Это токсичные препараты с малой шириной действия. Обязательными условиями их назначения у беременных являются: строгое соблюдение режима дозирования, проведение терапевтического мониторинга, определение уровня креатинина в плазме крови, проведение аудиометрии до и во время лечения.

Гентамицин и тобрамицин вводят внутримышечно по 40 мг 3 раза в сутки в течение 7–10 дней.

Амикацин вводят внутримышечно по 0,5 г 2–3 раза в сутки в течение 7–10 дней.

У аминогликозидов широкий спектр действия. Они влияют на грамотрицательные палочки (эшерихии, клебсиеллы, протей, синегнойные палочки и др.) и на грамположительные стафилококки.

К данным препаратам быстро развивается вторичная резистентность у микроорганизмов. Поэтому курс их назначения должен быть коротким, а при необходимости продолжения курса лечения аминогликозиды надо комбинировать с другими антибиотиками (например, с пенициллинами или цефалоспоринами). Однако аминогликозиды нельзя смешивать в одном шприце с другими препаратами (выпадают в осадок).

Основной путь введения аминогликозидов — внутримышечно.

Связывание препаратов с белками плазмы крови составляет 10–30%. Объем распределения равен 0,15–0,3 л/кг, поэтому препараты в основном находятся в плазме крови и во внеклеточной жидкости (кроме ликвора). При передозировке или кумуляции аминогликозидов можно с успехом применять гемодиализ или перитонеальный диализ. Внутрь клеток препараты

не проникают, это ограничивает их возможности влиять на внутриклеточные микроорганизмы.

Однако, есть ткани, в которые аминогликозиды проникают хорошо. Для транспорта этих антибиотиков через гистогематические барьеры и клеточные мембраны необходима энергия, которой образуется значительно больше в тканях и органах с интенсивным кровоснабжением. Поэтому аминогликозиды легко проходят через плаценту (их концентрация в крови плода составляет 50% от уровня в крови матери), попадают в ткани внутреннего уха и коркового слоя почек. Их накоплению в тканях последних способствует наличие в клетках специальных лигандинов — полифосфатидилинозитидов, которые связывают и таким образом задерживают антибиотики. Концентрация аминогликозидов во внутреннем ухе и почках может в 10 и более раз превышать их уровень в плазме крови.

Время возникновения максимальной концентрации аминогликозидов в крови при внутримышечном введении через 0,5–1 час. Время сохранения терапевтической концентрации около 8 часов. Поэтому кратность их назначения составляет 3 раза в день (для амикацина — 2 раза в день).

Аминогликозиды не подвергаются биотрансформации. Они почти полностью выводятся почками в неизменном виде. Препараты более активны в щелочной среде. Экскреция печенью составляет лишь 1–2%.

Период полуэлиминации из крови аминогликозидных антибиотиков составляет 2–2,5 часа. Однако при почечной недостаточности он увеличивается во много раз, поэтому требуется обязательная коррекция режима дозирования по клиренсу эндогенного креатинина.

Клиренс эндогенного креатинина рассчитывают по уровню креатинина в плазме крови (см. главу 1), после чего по специальным таблицам, номограммам или с помощью формул проводят коррекцию режима дозирования.

Например, поддерживающую дозу аминогликозидного антибиотика определяют по формуле:

$$\text{Доза поддерживающая} = \text{Доза из справочника} \cdot \frac{C_{\text{кр}} \text{ больного (мл/мин)}}{C_{\text{кр}} \text{ в норме (мл/мин)}}$$

Можно определить дозу аминогликозида или кратность его назначения и по уровню креатинина в крови. Например,

$$\text{Доза поддерживающая} = \frac{\text{Доза из справочника} \cdot \text{Идеальная масса тела (кг)}}{\text{Концентрация креатинина (мг/100 мл)}}$$

$$\begin{aligned} & \text{Интервал (в час) между инъекциями} = \\ & = \text{Концентрация креатинина (мг/100 мл)} \times 8 \end{aligned}$$

где 8 — эмпирический коэффициент; для амикацина данный коэффициент равен 9.

Необходимо подчеркнуть, что период полуэлиминации аминогликозидов из тканей внутреннего уха и почек значительно больше, он может достигать до 350 часов и более. Следовые концентрации антибиотиков в крови больных после их отмены обнаруживают на протяжении 2-х недель, а иногда и дольше. Поэтому повторный курс аминогликозидов нельзя проводить в течение 2-х (а лучше 4-х) недель после последнего приема антибиотиков данной группы, так как слишком велика опасность возникновения ото- и/или нефротоксичности. По этой же причине аминогликозиды нельзя сочетать с другими ото- и нефротоксичными препаратами (фуросемид, полимиксины, гликопептиды, карбоксипенициллины, ацикловир, ганцикловир, индометацин и др.).

При создании очень высоких концентраций аминогликозидов в крови может развиваться нервно-мышечный блок, приводящий к параличу дыхания.

Кроме того, прием аминогликозидных антибиотиков может сопровождаться мальабсорбцией, аллергическими реакциями и полиневритами.

Помимо антибиотиков, при пиелонефрите во втором и третьем триместрах беременности можно использовать *синтетические противомикробные средства*: хинолоны I (*нитроксолин* = 5-НОК) и II (*налидиксовая кислота* = *невиграмон*) поколений, а также нитрофураны (*фурагин*).

Нитроксолин назначают внутрь по 0,1 г 4 раза в сутки, курс лечения 2 недели. Препарат хорошо (около 50%) и быстро всасывается; попав в кровь, он в очень небольшом проценте связывается с белками плазмы, плохо проникает в ткани и жидкости организма и, не подвергаясь биотрансформации, в неизменном виде выводится почками, окрашивая при этом мочу в шафраново-желтый цвет. При почечной недостаточности требуется коррекция режима дозирования нитроксолина.

Налидиксовая кислота — назначают внутрь по 0,5–1 г 4 раза в день, курс лечения 7–10 дней. Препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Налидиксовая кислота является пролекарством, то есть только после гидроксилирования в печени образуется ее активная форма (гидроксиналидиксовая кислота), которая плохо проникает в различные ткани и быстро экскретируется почками.

Время сохранения терапевтической концентрации препарата в моче 4–6 ч.

Период полуэлиминации налидиксовой кислоты из крови около 8 ч, однако при почечной недостаточности он может увеличиться до 20 ч и более. В этом случае необходимо изменить режим дозирования, иначе произойдет ее кумуляция в организме, главная опасность которой заключается в гепатотоксичности.

Фурагин назначают внутрь по 0,1 г 4 раза в сутки в течение 4 дней, затем — по 0,1 г раза в сутки в течение 10 дней. Его биоусвояемость из желудочно-кишечного тракта составляет около 50%. Попав в кровь, он плохо связывается с белками плазмы и почти полностью в неизменном виде экскретируется почками. При нарушении выделительной функции почек биотрансформации подвергается большая доля введенной дозы и коррекции режима дозирования, как правило, не требуется. Выведение фурагина почками происходит более интенсивно в щелочной среде; при смещении рН мочи в кислую сторону увеличивается их реабсорбция и опасность кумуляции в организме.

Фурагин — малотоксичный препарат, иногда у больных возникают диспепсические расстройства и аллергические реакции.

Эффективность лечения больных острым гестационным пиелонефритом во многом зависит от своевременного восстановления нарушенного оттока мочи.

Гестационный пиелонефрит, как любой воспалительный процесс, вызывает интоксикацию организма, для купирования которой необходимо проведение инфузионной терапии. С этой целью внутривенно капельно вводят гемодез в объеме 400 мл, реополиглюкин — 300–400 мл, сухую и нативную плазму, растворы глюкозы. Кроме дезинтоксикационной терапии, показано использование димедрола, пипольфена или супрастина, а также введение спазмолитиков, способствующих оттоку мочи (баралгин 5 мл внутримышечно, 2–4 мл но-шпы, 3–4 капли цистенала). Лечение пиелонефрита у беременных проводят прерывистыми курсами продолжительностью 2–3 недели. В интервалах между этими курсами (от 10 дней до 1 месяца) в зависимости от состояния больной и лабораторных показателей рекомендуют применять растительные диуретики и антисептики.

Мочекаменная болезнь у беременных

Частота возникновения мочекаменной болезни у беременных женщин колеблется от 0,1 до 0,12%. Эта патология приобретает нередко острое течение и может вызвать прерывание беременности.

Этиология. Механизм образования камней в мочевыводящих путях сложен и недостаточно изучен, однако известны факторы, способствующие образованию камней. К ним относят: нарушение минерального, в частности, кальциевого обмена; инфекции, особенно инфекционно-воспалительные процессы в мочевыводящих путях и половых органах; изменение динамики мочевыделения; задержка мочевыделения; нарушение почечного крово- и лимфообразования; преимущественно щелочная диета, бедная витамином А, с неправильным соотношением кальция и фосфора и др.

Патогенез. Большая роль в происхождении мочевых камней принадлежит инфекции, которая способствует образованию камней, а камни, травмируя мочевые пути и нарушая уродинамику, облегчают распространение инфекции и развитие пиелонефрита. Образование камней из солей мочевой кислоты связано с перенасыщением мочи уратами при низких показателях рН мочи.

Во время беременности не отмечают повышенного выделения солей; беременность сопровождается повышением коллоидальной активности мочи, и по мере прогрессирования беременности количество защитных коллоидов увеличивается. Однако беременность, изменяя течение физиологических процессов в организме женщины, влияет на опорожнение мочевыводящих путей, резко снижает их нервно-мышечный тонус. Это способствует развитию латентно текущего уролитиаза. Определенное значение имеет нарушение деятельности эндокринных желез и вегетативной нервной системы.

Клиника мочекаменной болезни складывается из почечной колики, гематурии, пиурии и отхождения камней с мочой. Боли в поясничной области (почечная

колика) вызваны препятствием нормальному оттоку мочи вследствие раздражения камнем лоханки или мочеточника и спазма их на этом участке. Боли носят резкий, приступообразный характер. Они могут ощущаться в области поясницы или по ходу мочеточника. При локализации камня в нижнем отделе мочеточника боли иррадируют в наружные половые органы, моча вытекает по каплям или совсем не выделяется. Почечная колика может сопровождаться ознобом, повышением температуры тела, тошнотой или рвотой, метеоризмом. Возможны частые позывы на мочеиспускание и резь при мочеиспускании. Почечная колика обычно вызывается мелкими камнями, попадающими в мочеточник. Крупные камни из-за большой величины не могут попасть в мочеточник и остаются в почечных лоханках, вызывая тупые боли в пояснице.

Гематурия обусловлена травмированием слизистой оболочки мочевыводящих путей острыми краями камня. Пиурия является следствием воспалительных изменений в мочевыводящих путях. Пиелонефрит часто присоединяется к мочекаменной болезни, хотя у некоторых больных может ей предшествовать.

Течение мочекаменной болезни во время беременности имеет свои особенности. Расширение и атония лоханок и мочеточников предрасполагают к движению конкрементов в лежащие ниже отделы мочевого тракта. Поэтому во время беременности приступы почечной колики и гематурию наблюдают чаще, чем до беременности. Интенсивность болей и гематурия у беременных выражены слабее. Почечная колика редко достигает большой силы, макрогематурия встречается редко. Во время беременности часто происходит спонтанное отхождение камней. Это обусловлено как расширением мочевыводящих путей, так и гиперплазией мышечной стенки мочеточников.

Мочекаменная болезнь не оказывает существенного влияния на развитие беременности и состояние плода,

если уролитиаз не осложнен инфекцией. Нефропатия беременных возникает главным образом у женщин, больных калькулезным пиелонефритом, и встречается у 15% больных мочекаменной болезнью.

Преждевременные роды наступают у 15% женщин с калькулезным пиелонефритом, осложненным нефропатией, перинатальная смертность достигает 48%.

Мочекаменная болезнь обычно не является противопоказанием для продолжения беременности.

Беременность противопоказана в случае возникновения почечной недостаточности. Вопрос о прерывании беременности может возникнуть во второй ее половине при присоединении тяжелого, не поддающегося лечению, позднего токсикоза.

Медикаментозное лечение у беременных, больных мочекаменной болезнью, направлено на снятие болей и ликвидацию инфекции мочевыводящих путей. С анальгетической целью из спазмолитических средств наиболее часто используют: *папаверин гидрохлорид* (2% раствор 2 мл, подкожно), *но-шпу* (2 мл, подкожно), *баралгин* (5 мл внутривенно или внутримышечно).

В некоторых случаях приступ почечной колики удается купировать спазмолитическими средствами, избирательно расслабляющими гладкую мускулатуру мочеточников. Это препараты растительного происхождения:

Цистенал — по 20 капель однократно внутрь на кусок сахара или под язык, а при повторяющихся приступах — по 10 капель 3 раза в день во время или после еды.

Ависан принимают по 0,1 г (2 таблетки) после еды или по 0,05–0,1 г (1–2 таблетки) 3–4 раза в день.

Если с помощью спазмолитических средств не удалось купировать приступ почечной колики, приходится прибегать к наркотическим анальгетикам (*промедол*, *пантопон=омнопон*) или следует произвести катетеризацию мочеточников.

Если уролитиаз сочетается с пиелонефритом, очень важно назначить соответствующее антибактериальное лечение (см. выше), поскольку наиболее тяжелые осложнения появляются именно при пиелонефрите.

5.3. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПРИ ПОЗДНЕМ ТОКСИКОЗЕ БЕРЕМЕННЫХ

Поздний токсикоз беременных, или ОПГ — гестоз, остается одной из основных акушерских патологий (им страдают от 11% до 16% беременных) и занимает третье место среди причин материнской смертности.

Этиология. Гестоз беременных является синдромом полиорганной функциональной недостаточности, который развивается в результате наступления беременности или обостряется в связи с беременностью. Гестоз беременных — не самостоятельное заболевание, он обусловлен несоответствием возможностей адаптационных систем организма матери адекватно обеспечить потребности развивающегося плода. Реализуется это несоответствие через различную степень выраженности перфузионно-диффузионной недостаточности плаценты.

Патогенез гестоза остается плохо изученным. Определение гестоза как болезни адаптации отвечает общим представлениям и позволяет найти оптимальные пути к выяснению механизмов этого состояния. Иммунология объясняет развитие гестоза гиперреактивностью матери на антигены плода, попадающие в ее кровоток. формирование и отложение на внутренней поверхности сосудов аутоиммунных комплексов приводит к развитию артериальной гипертензии. Отложение иммунных комплексов в сосудах плаценты и других органах стимулирует процесс свертывания крови, приводит к отложению фибрина, затрудняя кровоснабжение плаценты и почек, и вызывает нарушение гемостаза.

Синдром дизадаптации проявляется двумя основными механизмами. Один из них определяется диффузионно-перфузионной недостаточностью маточно-плацентарного кровообращения, другой — экстрагенитальной патологией. Оба варианта в конечном итоге заканчиваются синдромом полиорганной недостаточности.

Классификация и название этого синдрома не один раз изменялись. В настоящее время признано целесообразным обобщенное понятие ОПГ-гестоза как состояние, связанное с гестацией, и сохранение понятий водянки, нефропатии, преэклампсии и эклампсии. Внедрение этих форм как самостоятельных, несмотря на их условность, имеет большое практическое значение, так как каждое из этих состояний требует определенной врачебной тактики и объема терапии.

Клиника. Основными симптомами гестоза являются патологическое увеличение массы тела, отеки, артериальная гипертензия, протеннурия, приступы судорог, кома. Каждый из указанных симптомов может иметь различную степень выраженности. Тяжесть гестоза определяется не только абсолютными цифрами артериального давления, протеннурии, но и другими факторами, важнейшими из которых являются время возникновения гестоза, его продолжительность и резистентность к терапии, а также изменения на глазном дне.

Начальной формой гестоза является водянка или отеки беременных, которые могут выражаться в виде явных или скрытых (избыточная прибавка массы тела беременных). Если при нормально протекающей беременности происходит физиологическая гиперволемия за счет накопления жидкости в сосудах, то при гестозе объем циркулирующей крови уменьшается, а жидкость накапливается внутри клеток, и особенно вырастает объем внеклеточной жидкости. Это обусловлено повышением внутрикапиллярного давления, увеличением проницаемости стенок сосудов, снижением онкотичес-

кого и осмотического давления за счет гипопроteinемии, повышением гидрофильности тканей, нарушением функции почек, гиперпродукцией антидиуретического гормона и альдостерона.

Признаком нефропатии является появление при наличии отеков артериальной гипертензии и/или альбуминурии. Ведущим звеном в патогенезе гипертензивного синдрома является генерализованный спазм сосудов с нарушением периферического кровообращения. Происходит повышение вязкости крови, замедление кровотока, появляются объемы медленно циркулирующих эритроцитов. Стаз эритроцитов и их лизис ведет к высвобождению кровяного тромбопластина, образованию «сладжей» (группы склеенных эритроцитов), микросвертков, развитию ДВС-синдрома, который способствует повышению сосудистого сопротивления и усугублению артериальной гипертензии. Вышеуказанные явления приводят к нарушению функции почек, печени, мозга, эндокринных желез, плаценты.

Преэклампсия — следующая стадия развития гестоза, которая характеризуется появлением признаков нарушения мозгового кровообращения. На фоне отеков, протеинурии и артериальной гипертензии у больных появляются жалобы на головную боль, головокружение, нарушение сна и памяти, расстройство зрения в виде «пелены» перед глазами или «мушек» в глазах, тошноту, рвоту, боли в эпигастральной области. Указанные симптомы обычно предшествуют приступу эclamптических судорог и свидетельствуют о серьезной опасности для здоровья и самой жизни беременной женщины.

Эклампсия — высшая стадия позднего токсикоза, одним из признаков которой является появление судорог. Редко эклампсия происходит без судорог. Беременная внезапно впадает в кому, которая может привести к летальному исходу.

Судорожная форма эклампсии имеет несколько стадий развития припадка — предвестники, тонические судороги, клонические судороги, разрешение припадка. Во время судорог могут наступить тяжелые осложнения: кровоизлияние в мозг, отслойка сетчатки, отслойка плаценты, аритмия, сердечная недостаточность, отек легких, кровоизлияние в надпочечники и печень и др.

5.3.1. Лечение водянки беременных

При терапии данной патологии, помимо терапии, показан ряд препаратов, оказывающих *седативный эффект*: отвар *пустырника* или *валерианового корня* — по 1 ст. л. 3 раза в день.

Из антигистаминных препаратов чаще применяют *димедрол* (по 0,02 г внутрь 2–3 раза в сутки в течение 7 дней) или *супрастин* (по 0,025 г внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней), хотя возможно использование и некоторых других гистамино₁-литиков (например, *дипразина=пипольфена* — по 0,025 г внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней; или *фенкарола* по 0,025 г внутрь 1 раз в сутки в течение 7 дней).

Биоусвоение димедрола и супрастина из желудочно-кишечного тракта составляет около 40%. В крови препараты более чем на 90% связываются с белками плазмы. Максимальная концентрация в крови достигается лишь через 2 часа, однако их эффект появляется уже через 20–40 минут. Время сохранения терапевтической концентрации препаратов в крови 4–6 часов, иногда больше.

Димедрол и супрастин хорошо проникают в разные ткани, в том числе и через гематоэнцефалический барьер, за счет чего они оказывают седативное действие.

Гистаминоблокаторы в печени путем метилирования превращаются в метаболиты. При этом следует отметить, что димедрол биотрансформируется в нитроксид,

способный повреждать клеточные белки. Экскреция метаболитов и исходных веществ в неизменном виде происходит с помощью почек и печени. При печеночной недостаточности требуется коррекция режима дозирования.

Гистаминоблокаторы оказывают раздражающее действие на слизистую оболочку кишечника, вызывая тошноту, боли в эпигастральной области, диспепсию. Поэтому их лучше назначать после еды.

Димедрол и в меньшей степени супрастин угнетают центральную нервную систему, вызывая седативное действие, а иногда атаксию, головокружение, звон в ушах, двоение в глазах. Они оказывают М-холинолитическое действие, проявляющееся сухостью во рту, сгущением секрета в дыхательных путях и носоглотке, запором, дизурическими явлениями, обострением глаукомы.

Оба препарата потенцируют эффекты снотворных средств, нейролептиков, седативных препаратов, средств для наркоза, а также местных анестетиков, холинолитиков (атропина и др.) и жаропонижающих средств.

При использовании более 7 суток димедрола и супрастина к ним развивается толерантность.

Следует отметить, что есть гистаминоблокаторы второго поколения (*кларитин, астемизол, цетиризин*), которые не оказывают седативное и М-холинолитическое (атропиноподобное) действие, у них выше биоусвоение (около 95%), их назначают 1 раз в сутки. Однако безопасность этих препаратов в период беременности не установлена, поэтому их применение возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода.

Для понижения тонуса сосудистой стенки применяют *спазмолитические препараты: но-шпу* (0,04 г внутрь 1 раз в сутки в течение 7–10 дней), *папаверин* (0,02 г внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней),

дибазол (1,0 мл 2% раствора внутримышечно 1 раз в сутки в течение 7–10 дней) и *эуфиллин* (0,15 г внутрь 3 раза в сутки или 5,0 мл 2,4% раствора внутривенно медленно 1 раз в сутки в течение 7–10 дней).

Диуретические препараты (*фуросемид*=*лазикс*, *гипотиазид*=*дихлотиазид* и др.) следует использовать только при нормализации объема циркулирующей крови — см. 5.2.3.

5.3.2. Лечение нефропатии

Лечение нефропатии должно быть комплексным и проводиться обязательно в стационаре. Оно направлено на создание охранительного режима, ликвидацию гиповолемии, спазма сосудов, а также нарушений микроциркуляции.

Соблюдение лечебно-охранительного режима достигается не только госпитализацией в специально отведенную палату (ранее называвшейся экламптической палатой), но и назначением препаратов, оказывающих седативное действие (см. выше). В некоторых особых случаях небольшим курсом (7–10 дней) применяют даже транквилизаторы: *триоксазин* (0,6 г внутрь 3–4 раза в день), *элениум* (0,01 г внутрь 3–5 раз в сутки), *сибазон*=*седуксен* (0,005 г внутрь 3–4 раза в день).

При нефропатии, как и при водянке беременных, используют антигистаминные и спазмолитические препараты.

Поскольку артериальная гипертензия является ведущим симптомом нефропатии, следует особо остановиться на антигипертензивной терапии.

Артериальная гипертензия (повышение АД более 140/90 мм рт.ст.) наблюдается у 6–30% беременных женщин. У 70% больных артериальная гипертензия обусловлена гестозом, у 15–20% — гипертонической болезнью, у 2–5% — симптоматической гипертензией

почечного генеза. Подъем артериального давления при гестозе является результатом повышения сосудистой чувствительности к эндогенным прессорным пептидам и аминам.

Наибольшее практическое значение имеет не только абсолютная величина систолического и диастолического артериального давления, но и резкие колебания последнего, что может привести к серьезным акушерским осложнениям: смерти плода, его гипоксии и гипотрофии, преждевременной отслойке плаценты, кровотечению. В связи с этим беременных с артериальной гипертензией необходимо госпитализировать в акушерский стационар, где будет обеспечен лечебно-охранительный режим.

О некоторых антигипертензивных средствах нами уже было рассказано в разделе 5.2.3.

Широкое распространение в лечении позднего токсикоза беременных получила *сернокислая магнезия*.

Ионы магния, конкурируя с ионами кальция, подавляют освобождение медиаторов, преимущественно ацетилхолина, из пресинаптических окончаний как в центральной нервной системе, так и в нервно-мышечных синапсах. Это приводит к центральной и периферической миорелаксации.

Введение сульфата магния по методике, предложенной профессором Д. П. Бровкиным, осуществляется внутримышечно в наружный верхний квадрант ягодицы. 1-я инъекция — 24 мл 25% раствора, через 4 часа 2-я инъекция — в той же дозировке, 3-я инъекция — также через 4 часа, 4-я инъекция — через 6 часов в той же дозировке.

В настоящее время используют методику введения сульфата магния внутривенно, что приводит к более быстрому наступлению эффекта, при этом отсутствуют осложнения, связанные с его внутримышечным применением. Дозу сернокислой магнезии определяют по исходному уровню среднего артериального давления,

кроме того, она зависит от массы тела беременной и индивидуальной чувствительности к препарату.

При исходном уровне среднего артериального давления 110–120 мм рт. ст., средней массе тела 80 кг и нормальной функции почек скорость введения сульфата магния должна составлять 1,8–2,5 г/час, суточная доза — 10 г сухого вещества.

Внутривенное введение сернистого магния при гипертензии беременных предупреждает развитие судорожного синдрома.

Терапевтический уровень магния в сыворотке крови колеблется от 2,5 до 3,75 ммоль/л. Необходимо подчеркнуть, что порог токсического действия магния близок к терапевтическому, поэтому при внутривенном капельном введении препарата в больших дозах необходимо проводить контроль за токсическим действием магния. Каждый час следует оценивать ЭКГ, наличие коленных рефлексов, частоту дыхания (урежение наступает позже угнетения рефлексов, не должно быть менее 15–16 в 1 мин.), выделение мочи (не менее 30 мл/ч). Необходимо также динамическое определение содержания магния в крови.

При угрожающих преждевременных родах и при наличии артериальной гипертензии вводят *динопростон*=*простенон*. Это отечественный препарат простагландина E₂. Препарат вводят ежедневно внутривенно капельно со скоростью 10–20 капель в минуту. Для этого 1,5 мл 0,1% раствора (1,5 мг препарата) разводят в 500 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида. При появлении выраженного озноба, тошноты, сильной головной боли, а также при снижении среднего артериального давления более чем на 40 мм рт. ст. инфузию следует прекратить (подробнее о препарате см. раздел 5.5.2).

Исходя из патогенеза гестоза, в комплексную терапию нефропатии могут быть включены разнообразные препараты, обладающие антигипоксантами и антиок-

сидантными свойствами, дезагрегирующим действием, а также средства, активизирующие биосинтез белка и нормализующие нарушения кислотно-основного состояния. К их числу относят: *витамин Е* (1,0 мл 5% раствора внутримышечно или 1–2 капли 5% раствора в масле внутрь 1 раз в сутки), *аскорбиновая кислота* (10–20 мл 0,5% раствора внутривенно 1 раз в сутки), *солкосерил* (2 мл внутримышечно 1 раз в сутки), *мексидол* (2,0 мл 5% раствора внутривенно капельно, предварительно развести в изотоническом растворе натрия хлорида, 1 раз в сутки), *унитиол* (10–15 мл 5% раствора внутривенно 1 раз в сутки), *сигетин* (2,0 мл 2% раствора внутривенно, предварительно развести в 20 мл 40% раствора глюкозы, 1 раз в сутки), *эссенциале-форте* (по 2 капсулы внутрь 3 раза в день), *трентал* (0,2 г внутрь 3 раза в день или 0,1 г = 1 ампула внутривенно, предварительно развести в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида, 1 раз в сутки), *кураптил* (0,025 г внутрь 3 раза в сутки или 2,0 мл 0,5% раствора внутривенно, предварительно развести в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида, 1 раз в сутки), *гутимин* (10 мг/кг внутривенно, растворить в 100 мл 5% раствора глюкозы, 1 раз в сутки), *пирацетам=нотропил* (0,4 г внутрь 3 раза в сутки), *фенибут* (0,25 г внутрь 3 раза в сутки), *цитохром С* (20 мг внутрь 4 раза в сутки), *зиксорин* (0,1 г внутрь 3 раза в день), *фолиевая кислота* (0,2 г внутрь 3 раза в день), *натрия бикарбонат* (200 мл 4% раствора внутривенно 1 раз в сутки), *трисамин* (250 мл 3,66% раствор внутривенно 1 раз в сутки) и др.

С целью улучшения маточно-плацентарного кровообращения для профилактики гипоксии и гипотрофии плода целесообразно проведение инфузионной терапии объемом не более 1000–1200 мл.

Примерный состав: сухая плазма — 250 мл, реополиглюкин — 400 мл, гемодез — 200 мл; альбумин 10% — 100 мл, глюкозо-новокаиновая смесь — 200 мл,

6% раствор оксиэтилированного крахмала (из расчета 10 мл/кг), партусистен (0,02 мкг/кг/мин.), корглюкон — 1,0 мл, кокарбоксилаза — 100 мг, сипетин — 2,0 мл 2% раствора.

5.3.3. Лечение преэклампсии

При преэклампсии используют лекарственные препараты в двух направлениях: 1) для проведения управляемой гемодилюции и управляемой артериальной гипотонии и 2) для коррекции сниженного объема плазмы. Достигается указанная коррекция проведением инфузионной терапии с использованием антигипертензивных препаратов и инфузионных сред.

Необходимым компонентом в лечении преэклампсии является применение противосудорожной терапии и обезболивающих препаратов. С этой целью применяют:

Сибазон (седуксен, реланиум) 0,01–0,02 г внутримышечно или внутривенно.

Дроперидол 2–4 мл (0,25% раствора) (5–10 мг) вместе с 1–2 мл 0,005% раствора фентанила внутримышечно или внутривенно.

Сульфат магния 5,0 мл 25% раствора внутримышечно или внутривенно, но тогда препарат предварительно разводят в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Гипотензивная терапия сульфатом магния занимает особое место в лечении не только нефропатии, но и преэклампсии и эклампсии. Объясняется это особыми свойствами сернокислой магнезии, сочетающей легкой наркотический эффект с диуретическими свойствами, умением снижать артериальное давление и оказывать спазмолитическое и противосудорожное действие. Важным качеством препарата является его способность уменьшать внутричерепное давление.

При гестозе, развившемся на фоне гипертонической болезни, возможно сочетание сульфата магния с ганглиоблокаторами (*пентамин* — 1 мл 5% раствора), при необходимости пролонгирования беременности при угрозе ее прерывания — с токолитическими препаратами (*партусистен* 0,5 мг), а также с другими антигипертензивными и спазмолитическими средствами.

Для профилактики преэклампсии у женщин с риском этой патологии (выявляемой по повышенной реакции на ангиотензинамид) используют *ацетилсалициловую кислоту* в малых дозах (по 80 мг в сутки). Ежедневный прием препарата, начиная с 16 недель гестации, существенно снижает развитие преэклампсии, предупреждает повышение артериального давления, улучшает прогноз и исход беременности у женщин, увеличивая процент самостоятельных родов и снижая процент кесаревых сечений, недонашиваемость и пр.

5.3.4. Лечение эклампсии

Интенсивная терапия при эклампсии должна рассматриваться как подготовка к родоразрешению, ибо прерывание беременности как раз и является патогенетическим методом лечения.

При возникновении судорог беременную укладывают на ровную поверхность и поворачивают голову в сторону во избежание западения языка и попадания рвотных масс в дыхательные пути.

Для прекращения судорог внутривенно вводят *седуксен* в дозе 0,02 г и при необходимости повторяют введение препарата в дозе 0,01 г через 10 минут. Для предупреждения и купирования приступов эклампсии терапию дополняют введением 2–4 мл 0,25% раствора *дроперидола* и 1 мл 2% раствора *промедола* (или 1 мл 0,005% раствора *фентанила*). Это лечение проводится на фоне вдыхания фторотана или закиси азота.

С этой же целью возможно использование фенобарбитала в дозе 0,2 г внутримышечно или внутривенно с 20 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Для поддержания эффекта проводимой терапии целесообразно использовать *сернистый магний*. Дозу препарата 5 г (20 мл 25% раствора) разводят в 100–200 мл раствора реополиглюкина и вводят в течение 15–20 минут под контролем скорости снижения артериального давления. В дальнейшем дозу и скорость введения уменьшают адекватно изменению состояния больной.

Если купирование приступов эклампсии не наступает, следует применить *барбитураты* в больших дозах (до 3 г) как последнее средство перед введением мышечных релаксантов и перевода больной на искусственную вентиляцию легких.

5.4. ЛЕЧЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА

Развитие внутриутробной гипоксии плода зависит от многочисленных факторов, которые влияют на функцию плаценты. При ее нарушении возникает состояние, определяемое термином *плацентарная недостаточность*. Это клинический синдром, обусловленный морфологическими и функциональными изменениями в плаценте и проявляющийся нарушением роста и развития плода. Плацентарная недостаточность является результатом реакции плода на различные патологические состояния материнского организма в виде нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты.

Этиология. По клиническим признакам плацентарную недостаточность разделяют на *первичную* (развивающуюся до 16 недель беременности) и *вторичную*

(развивающуюся после 16 недель беременности). Наиболее часто выделяют ее смешанную форму.

Различают *острую* и *хроническую* плацентарную недостаточность, которые могут наблюдаться как в ранние, так и поздние сроки беременности.

При острой плацентарной недостаточности важную роль играет расстройство маточно-плацентарного кровообращения, проявляющееся в нарушении проницаемости сосудистой стенки, разрыве сосудов, образовании ретроплацентарной гематомы, отслойке плаценты. Следствием указанных процессов является гибель плода и прерывание беременности.

Хроническая плацентарная недостаточность возникает гораздо чаще, она может начаться на фоне первичной патологии плаценты во второй половине беременности. Этот вид недостаточности плаценты является следствием экстрагенитальных заболеваний у женщины во время беременности или результатом патологии беременности.

Патогенез. Ряд авторов в клинической практике выделяет *относительную* и *абсолютную* плацентарную недостаточность, зависящую от степени истощения компенсаторно-приспособительных механизмов. При сохранении компенсаторных реакций в плаценте ее недостаточность поддается лечению. В этих случаях может развиваться гипоксия и гипотрофия плода, но роды могут закончиться без осложнений. При абсолютной недостаточности плаценты компенсаторные механизмы плода истощены, поэтому возникновение острой и хронической гипоксии, как правило, приводит к внутриутробной задержке развития плода. Беременность в этих случаях сопровождается явлениями преждевременного прерывания и может закончиться гибелью плода. При хронической плацентарной недостаточности возникает одна из ее форм (или их сочетание): 1) трофическая недостаточность (нарушение питательной функции), при которой нарушаются всасывание

и усвоение питательных веществ и синтез собственных продуктов обмена веществ плода; 2) дыхательная недостаточность, заключающаяся в нарушении транспорта кислорода и углекислоты.

Клиника. Результатом плацентарной недостаточности являются синдром задержки развития плода и внутриутробная гипотрофия плода, внутриутробная гипоксия плода и даже внутриутробная гибель плода.

Синдром задержки развития плода — термин, который применяется в случае недостаточного развития плода в сопоставлении с основными морфологическими нормативными показателями. Изучение патогенеза этого явления показывает, что отставание в развитии плода связано не только с нарушением его питания, но и с факторами, замедляющими его рост. В настоящее время известны факторы, способствующие задержке развития плода: I группа включает социально-бытовые причины, II группа — особенности соматического анамнеза, III группа — особенности акушерско-гинекологического анамнеза, IV группа — особенности течения настоящей беременности. Однако, независимо от этиологии, непосредственной причиной синдрома задержки развития плода является плацентарная недостаточность, которая возникает на фоне нарушения маточно-плацентарного кровообращения.

Внутриутробная гипоксия плода остается одной из трудно решаемых проблем в акушерстве. Она является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. Кроме того, недостаточность кислородного обеспечения мозговых структур плода приводит к церебральным расстройствам и влечет за собой неврологические нарушения у новорожденных и детей первых лет жизни.

Различают *гипоксическую, циркуляторную, гемическую и тканевую гипоксию*, однако чаще наблюдают *смешанные формы гипоксии*.

По течению выделяют *острую, подострую и хроническую* гипоксию. Острая гипоксия возникает при резком нарушении маточно-плацентарного кровообращения (отслойка плаценты, кровотечение, выпадение пуповины, истинный узел пуповины). Хроническая гипоксия является следствием патологии беременности или экстрагенитальных заболеваний (гестозы, перенашивание беременности, сердечная недостаточность, инфекция у плода).

В клинике различают *угрожающую и начавшуюся гипоксию* плода. При угрожающей гипоксии признаков кислородного голодания еще нет, но имеющаяся акушерская ситуация такова, что симптомы гипоксии могут появиться в любой момент. Диагноз угрожающей гипоксии может быть поставлен при ОПГ-гестозе, анемии, перенашивании беременности, сахарном диабете, гипертонической болезни и пр. Начавшаяся гипоксия характеризуется появлением клинических симптомов недостатка кислорода у плода.

В настоящее время известны многочисленные способы оценки жизнедеятельности плода — начиная от простой аускультации сердцебиения плода и регистрации его движений до сложной интегральной характеристики основных показателей деятельности сердца, скорости кровотока в магистральных сосудах, длительного мониторингового наблюдения в сопоставлении с маточными сокращениями, содержанием кислорода и двуокиси углерода в крови пуповины и т. д.

Диагностика плацентарной недостаточности основана на результатах комплексного обследования, важнейшими из которых являются: 1) оценка роста и развития плода путем тщательного измерения высоты стояния дна матки с учетом окружности живота, роста и массы тела беременной, а также ультразвуковая биометрия плода; 2) оценка состояния плода по его сердечной деятельности и двигательной активности; 3) ультразвуковая оценка состояния и размеров пла-

центы; 4) определение уровня плодово-плацентарных гормонов в крови беременных; 5) оценка ряда параметров метаболизма и гомеостаза матери.

Лечение плацентарной недостаточности должно проводиться в следующих направлениях:

- устранение или уменьшение перфузионной недостаточности плаценты;
- устранение или уменьшение диффузионной недостаточности плаценты;
- улучшение метаболической функции плаценты;
- воздействие на организм плода.

Нормализация плацентарного кровообращения достигается использованием препаратов, расширяющих сосуды маточного и плодово-плацентарного комплекса; средств, расслабляющих мускулатуру матки, и лекарственных препаратов, улучшающих реологические свойства крови.

В качестве *сосудорасширяющих средств* часто используют ксантины: *теофиллин* и *эуфиллин*.

Эуфиллин состоит на 80% из теофиллина и на 20% — из этилендиамина, который увеличивает растворимость теофиллина в воде и обладает спазмолитическим действием.

Ксантины блокируют аденозиновые₁ (пуриновые₁)-рецепторы на гладкомышечных клетках и на симпатических пресинаптических окончаниях (тормозя выделение норадреналина).

Важно отметить, что ксантины стимулируют синтез сурфактанта в легких незрелого плода.

Эуфиллин — 10 мл 2,4% раствора вводят внутривенно одномоментно медленно или внутривенно капельно, предварительно его разведя в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида, ежедневно в течение 5–7 дней.

Теофиллин назначают внутрь после еды по 0,2 г 4 раза в сутки в течение 5–7 дней или в виде рек-

гальных свечей, по 1 свече (0,2 г) 2 раза в день в течение одной недели.

Препараты хорошо проникают через плаценту, их концентрация в крови плода равна уровню препарата в крови женщины.

Биотрансформация ксантинов на 90% осуществляется в печени путем окисления и деметилирования при участии ферментов микросомального окисления (цитохромами P-450) и ксантиноксидаз. Основными метаболитами являются: 1, 3-диметилмочевая кислота, 1-метилмочевая кислота, мочевая кислота, 3-метилксантин. Последний обладает фармакологической активностью, составляющей 30–50% от эффективности препаратов.

Следует отметить, что биотрансформация ксантинов подвержена существенной вариабельности у разных людей. Так, она *замедляется* при некоторых заболеваниях (цирроз печени, выраженная сердечная и/или почечная недостаточность, хроническая гипоксия и др.), при одновременном приеме ксантинов с другими препаратами (эритромицином, циметидином, карбамазепином, аллопуринолом, анаприлином, верапамилом и др.), при обилии углеводов в пище и гипертермии. И, наоборот, биотрансформация ксантинов *ускоряется* при курении, обилии белков в пище, а также под влиянием барбитуратов, глюкокортикоидов, рифампицина и др. средств.

Эти сведения имеют важное практическое значение, так как у ксантинов очень небольшая широта терапевтического действия. Терапевтическими концентрациями ксантинов в крови следует считать 10–20 мкг/мл, при повышении их уровня выше 20 мкг/мл появляется тахикардия, уменьшается коронарный кровоток, а при концентрации более 40 мкг/мл — повышается возбуждение центральной нервной системы (которое сопровождается нарушением сна, тошнотой, рвотой, мышечным тремором, бредом, галлюцинациями

и судорогами), развивается сердечная недостаточность. Ксантины следует назначать беременным с осторожностью, особенно в конце беременности.

С целью расширения сосудов маточного и плодово-плацентарного комплекса назначают *компламин* = *ксантинола никотинат* по 0,15 г (1 табл.) внутрь после еды 3 раза в день, в течение 3–4 недель. При выраженной плацентарной недостаточности препарат можно вводить внутривенно капельно. Для этого 10 мл 15% раствора компламина разводят в 250 мл или 500 мл изотонического раствора натрия хлорида, вводят в течение 2–4 часов. Курс лечения 5–10 дней. Компламин сочетает свойства веществ группы ксантинов и никотиновой кислоты.

При применении компламина, как уже сказано было ранее, возможно ощущение жара, покалывание и покраснение кожи верхней части тела (головы и шеи), общая слабость, головокружение, ощущение давления в голове. Эти явления особенно выражены при вертикальном положении больного. При внутривенном введении может развиваться сильная артериальная гипотензия, в связи с чем при этом способе введения больной должен находиться в горизонтальном положении.

Применение при плацентарной недостаточности *токолитических препаратов* позволяет ликвидировать сопротивление сосудов главным образом на уровне артериол и приводит к значительному усилению маточно-плацентарного кровотока.

Партусистен вводят внутривенно медленно капельно в дозе 0,5 мг в 250–500 мл 5% раствора глюкозы один раз в сутки. *Ритодрин* вводят таким же образом в дозе 25 мг. Курс лечения 6–10 дней.

По истечении курса парентерального использования препарата переходят на прием препарата внутрь: партусистен 0,5 мг 3 раза в сутки в течение 4–6 недель; ритодрин 5–10 мг 4 раза в сутки в течение 4–6 недель.

Для улучшения реологических свойств крови и оптимальной доставки кислорода к тканям целесообразно назначить беременной с плацентарной недостаточностью 500 мл 10% раствора реополиглюкина с 5000 ЕД крупномолекулярного гепарина внутривенно капельно в течение 6–14 дней, под контролем гемостаза.

Можно также использовать антиагрегант — *курантил* = *дипиридамол* (внутри до еды 0,025 г 3–4 раза в сутки в течение 3–4 недель).

Курантил ингибирует аденозиндезаминазу, фермент, разрушающий аденозин. Аденозин является антагонистом эндогенного агреганта — аденозиндифосфата.

По антиагрегационной активности курантил близок к ацетилсалициловой кислоте. Вместе с тем он не вызывает нежелательных эффектов, характерных для нее (эрозии и язвы на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, аспириновая астма, отеки и др.). Кроме того, у курантила есть хотя и слабое, сосудорасширяющее действие.

Курантил быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови возникает через 1,5–2 часа. В плазме крови курантил связан с альфа₁-кислым гликопротеином. Он хорошо проникает в различные ткани. В печени препарат превращается в глюкурониды, которые выводятся с мочой и с желчью. Причем метаболиты участвуют в энтерогепатической циркуляции, интенсивность которой может существенно отличаться у разных людей. Поэтому величина периода полуэлиминации колеблется в больших пределах — от 2 до 10 часов.

Нежелательные эффекты возникают редко. Возможно преходящее покраснение лица, учащение пульса, снижение артериального давления, аллергические кожные высыпания.

Для нормализации метаболизма и устранения гипотрофии плода применяют: *оротат калия* (0,5 г внутрь 3 раза в сутки в течение 20–40 дней с повторными курсами через 4 недели), *рибоксин* (0,2–0,4 г внутрь 3 раза в сутки в течение 4–6 недель), *кокарбоксилазу* (внутривенно по 100 мг с 20 мл 40% глюкозы), *глутаминовую кислоту* (0,1 г внутрь 3–4 раза в сутки в течение 10–12 дней), *метионин* (0,15 г внутрь 3–4 раза в сутки в течение 10–12 дней), *фолиевую кислоту* (0,001 г внутрь 3–4 раза в сутки в течение 10–14 дней), *аскорбиновую кислоту* (0,3–0,5 г внутрь 3 раза в сутки в течение 10–14 дней), *витамин В₁₂* (внутримышечно 1 мл 0,001% раствора через день в течение 10–14 дней), *ферамид* (0,1 г внутрь 3 раза в сутки в течение 20–30 дней), *ферроплекс* (2 драже внутрь 4 раза в сутки в течение 14 дней), *глюкозу* (10% раствор внутривенно) с *инсулином* (1 ЕД на 4 г сухого вещества в течение 10 дней).

Особое внимание при лечении плацентарной недостаточности следует обратить на защиту биомембран клеток, повышение их белок-синтезирующей функции, активизацию ферментов гликолиза и стимуляцию митохондриального окисления. С этой целью следует назначить биоантиоксиданты: *токоферол* (1 капсула, содержащая 0,2 мл 50% раствора, внутрь 1 раз в сутки в течение 4–6 недель), *цитохром С* (20 мг внутрь 4 раза в сутки в течение 10–14 дней), *эссенциале* (2 капсулы внутрь 3 раза в сутки в течение 20 дней), *зиксорин* (0,4–0,6 г внутрь 1 раз в неделю или 0,1 г внутрь 3 раза в сутки, курс лечения 2 недели).

Указанная терапия должна продолжаться в течение длительного времени (4–6 недель). Препараты могут применяться в различных сочетаниях. Для каждой беременной может быть подобрана индивидуальная

терапия недостаточности плаценты. Повторный курс целесообразен в начале III триместра беременности.

Лечение гипоксии плода по возможности должно быть этиопатогенетическим. Однако не во всех случаях удастся установить истинную причину гипоксии. Поэтому в большинстве случаев терапия направлена на насыщение организма плода кислородом. Комплекс антигипоксической терапии наряду с ингаляцией нормобарического и гипербарического кислорода обязательно должен включать лекарственные препараты, улучшающие маточно-плацентарный кровоток (см. выше) и ликвидирующие последствия недостатка кислорода. К таким последствиям относится метаболический ацидоз, являющийся результатом накопления недоокисленных продуктов обмена. Для ощелачивания с успехом применяют раствор *натрия бикарбоната* (4% раствор в количестве 200 мл вводят внутривенно капельно ежедневно в течение 7 дней). Для нейтрализации кислых продуктов может быть использован *трисбуфер=трисамин*. Он проникает через клеточную мембрану и оказывает нейтрализующее действие внутриклеточно (3,66% раствор вводят ежедневно внутривенно в количестве 400–500 мл в течение 5–7 дней), таким же эффектом обладает *кокарбоксилаза* (50–100 мг внутривенно 1 раз в день в течение 2–3 недель). В качестве антигипоксанта можно назначать *этимизол* (по 0,1 г внутрь после еды 3–4 раза в сутки, курс лечения 20–30 дней). С целью снижения потребности тканей плода в кислороде широко используют антигипоксанты: *гутимин* (10% раствор (10 мг/кг) вводят внутривенно с 5–10% раствором глюкозы), *оксибутират натрия* (0,75–1,5 г 1–2 столовые ложки 5% сиропа внутрь 3–4 раза в день, курс лечения 3–4 недели), а также глутаминовую кислоту, цитохром С, кокарбоксилазу (см. выше).

Для профилактики и лечения гипоксии плода по-прежнему продолжают применять триаду профессора Николаева: вдыхание кислорода в течение 10 минут 2–3 раза с интервалом в 10 минут, внутривенно вводят 1 мл 10% раствора коразола (или кордиамина) и 50 мл 40% глюкозы с 300 мг аскорбиновой кислоты 1–2 раза в сутки.

5.5. ЛЕКАРСТВЕННАЯ КОРРЕКЦИЯ АНОМАЛИЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Аномалии родовой деятельности представляют собой нарушения сократительной активности матки, приводящие к патологическому течению родового акта и увеличению частоты оперативных вмешательств, возникновению различных осложнений у матери, плода и новорожденного. Частота аномалий родовых сил составляет 15–17%.

Этиология. Причинами нарушений сократительной деятельности матки могут быть отрицательные эмоции, чрезмерное нервно-психическое напряжение, несостоятельность нейрогуморальных механизмов регуляции родовой деятельности вследствие перенесенных острых и хронических инфекционных заболеваний, болезней нервной системы, нарушения жирового обмена, аномалии развития и опухоли матки, патологические изменения шейки и тела матки, многоводие, многоплодие, переносимая беременность, нерациональное применение утеротонических средств.

К группе беременных «высокого риска» развития аномалий родовой деятельности относят пациенток с частыми острыми инфекционными и хроническими инфекционно-аллергическими заболеваниями, нарушением менструальной функции, общим и генитальным инфантилизмом, воспалительными заболеваниями половых органов, наличием аборт в анамнезе, с отсут-

ствием признаков готовности организма беременной женщины к родам.

Классификация аномалий родовой деятельности:

1. Патологический прелиминарный период.
2. Слабость родовой деятельности.
3. Чрезмерно сильная родовая деятельность (гиперактивность матки).
4. Дискоординированная родовая деятельность.

5.5.1. Патологический прелиминарный период

Клинически нормальный прелиминарный период характеризуется появлением при доношенной беременности внизу живота и поясничной области схваткообразных болей. Продолжительность физиологического прелиминарного периода составляет около 6 часов, ритм сна и бодрствования при этом не нарушается наблюдается постепенное усиление и учащение прелиминарных болей и их переход в регулярные родовые схватки.

Патологический прелиминарный период имеет определенную клинику: отмечают нерегулярные по частоте, длительности и интенсивности схваткообразные боли внизу живота, в области крестца и поясницы, продолжающиеся более 6 часов, нарушающие суточный ритм сна и бодрствования и вызывающие утомление женщины. Продолжительность патологического прелиминарного периода колеблется от 6 до 24–48 часов и более, при этом нарушается психоэмоциональный статус беременной, наступает утомление и появляются признаки внутриутробной гипоксии плода.

Лечение патологического прелиминарного периода зависит от его продолжительности, выраженности клинических проявлений, состояния беременной, состояния плода и родовых путей и т. д.

При продолжительности прелиминарного периода до 6 часов, наличии «зрелой» шейки матки и фиксированной во входе в таз головки лечение необходимо начать с применения электроанальгезии или иглорефлексотерапии; перед проведением сеанса с целью премедикации внутримышечно ввести раствор *промедола* (2% — 1 мл) или раствор *пипольфена* (2,5% — 2 мл), раствор *димедрола* (1% — 1 мл).

В случаях прелиминарного периода и «недостаточной зрелости» шейки матки следует ввести *седуксен* в дозе 10 мг внутримышечно или после разведения в 20 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида внутривенно. С целью ускорения созревания шейки матки вводят 0,1% раствор *фолликулина* в масле (20 тыс. ЕД) или 2% раствор *синэстрола* (10–20 мг) внутримышечно два раза в сутки. Кроме того, показано в этих случаях внутримышечное или внутривенное введение одного из спазмолитических препаратов (*но-шпы* 2% раствор 2 мл, *папаверина гидрохлорида* 2% раствор 2 мл или *баралгина* — 5 мл).

При затянувшемся прелиминарном периоде (10–12 часов), когда после введения седуксена нерегулярные боли продолжают беспокоить беременную и она утомлена, необходимо повторно ввести 10 мг *седуксена* в сочетании с 50 мг *пипольфена* (2,5% раствор 2 мл) и 20 мг *промедола* (1% раствор 2 мл), и если в течение последующего часа беременная не засыпает, то рекомендуют ввести 10–20 мл 20% раствора *натрия оксибутирата* (ГОМК).

Для лечения длительного прелиминарного периода можно применять бета-адреномиметики для токолиза (партусистен, бриканил). Одну ампулу (10 мл 0,005% раствора) партусистена или бриканила (1 мл 0,05% раствора) разводят в 250 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и вводят внутривенно со скоростью 6–12 капель в минуту в течение 2–3 часов.

5.5.2. Слабость родовой деятельности

Слабость родовой деятельности — это такое состояние, при котором интенсивность, продолжительность и частота схваток недостаточны, и поэтому сглаживание шейки матки, раскрытие шейного канала и продвижение плода идет замедленными темпами. Частота слабости родовой деятельности составляет 10%.

Этиология. Первичная слабость родовой деятельности может возникать как в результате недостаточности импульсов, вызывающих, поддерживающих и регулирующих родовую деятельность, так и неспособности матки воспринимать или отвечать достаточными сокращениями на эти импульсы. В патологии слабости родовой деятельности важную роль играют снижение в организме уровня экстрогенной насыщенности; нарушение синтеза простагландинов, а также белкового, углеводного, липидного и минерального обменов; низкий уровень ферментов пентозофосфатного цикла углеводов и т. д.

Клиническая картина родов при первичной слабости родовых сил разнообразна. Схватки могут быть очень редкими, но удовлетворительной силы; достаточно частыми, но слабыми и короткими. Более благоприятными являются редкие и удовлетворительной силы схватки, так как длительные паузы способствуют отдыху маточной мускулатуры. При слабости родовой деятельности схватки имеют низкую интенсивность (ниже 30 мм рт.ст.) или низкую частоту (менее 2 схваток за 10 минут). Маточная активность меньше 100 единиц Монтевидео.

Лечение. При установлении диагноза первичной слабости родовых сил следует немедленно приступить к ее лечению. При возможности необходимо устранить причины, вызывающие слабость родовых сил.

При утомлении роженицы следует предоставить ей отдых путем дачи акушерского медикаментозного нар-

коза. С этой целью используют раствор промедола (2% раствор 1 мл), раствор *димедрола* (2% раствор 1 мл) и раствор *атропина* (0,1% раствор 1 мл), которые вводят внутримышечно. «Сон» обычно продолжается 2–3 часа. С этой же целью можно использовать *дроперидол* (0,25% раствор 1 мл), *седуксен* (0,5% раствор 2 мл), *элиниум* (100 мг в 10 мл дистиллированной воды).

Для энергетического обеспечения организма в родах рекомендуют внутривенное введение *аскорбиновой кислоты* (300 мг) и *тиамина бромид* (50–100 мг) в 50 мл 40% раствора глюкозы, а также внутривенное введение *кальция хлорида* (10% раствора 10 мл) или *кальция глюконата* (10% раствор 10 мл) и *сигетина* (1% раствор 2 мл), разведенного в 250 мл 5% раствора глюкозы.

Для сенсibilизации матки к окситотическим веществам, и особенно при незрелой шейке матки, показано внутримышечное введение одного из эстрогенных препаратов: 0,1% растворов *фолликулина* (20 тыс. ЕД) или *эстрадиол-дипропионата* в масле (20–30 тыс. ЕД). 2% раствора *синэстрола* в масле (10–20 мг). Инъекцию препарата повторяют через 2–3 часа (до 3 раз в сутки).

Если после предоставления лечебного сна родовая деятельность не восстановилась, то через 1–2 часа показано назначение утеротонических средств.

В настоящее время применяют следующие медикаментозные схемы возбуждения и стимуляции родовой деятельности.

1. Внутривенное введение окситоцина

Для внутривенного введения 1 мл окситоцина (5 ЕД) разводят в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и вводят капельно (!), начиная с 6–8 капель в 1 минуту, постепенно увеличивая количество капель каждые 5–10 минут на 5 капель до получения эффекта (но не более 40 капель в минуту).

Окситоцин получают синтетическим путем. Он способствует ритмичному сокращению гладкой мускулатуры беременной матки. Причем в последние 4 недели беременности чувствительность матки к окситоцину многократно возрастает.

В крови окситоцин не связывается с белками плазмы. Его биотрансформация осуществляется в печени и почках. Период полуэлиминации препарата из крови около 5 минут.

Окситоцин нецелесообразно комбинировать с магнием сульфатом, бета-адреномиметиками или ингаляционными анестетиками, так как эффекты гормона практически исчезают.

При одновременном назначении с окситоцином антигипотензивных средств эффект последних усиливается, так как окситоцин обладает слабой антидиуретической и прессорной активностью.

Осложнения: разрыв матки при передозировке окситоцина и отсутствии наблюдения за роженицей, водная интоксикация, гипертонический криз, асфиксия и/или аритмия у плода, гипофибриногенемия, увеличение билирубина в плазме крови новорожденного.

Окситоцин нельзя (!) назначать в случаях несоответствия размеров таза и плода, а также при измененной стенке матки (рубец, воспаление, истончение).

2. Внутривенное введение простагландинов

Для внутривенного капельного (!) введения 5 мг простагландина $F_{2\alpha}$ (*динопроста=энзапроста*) или 1 мг простагландина E_2 (*динопростона=простенона*) разводят в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и вводят со скоростью 6–8 капель в одну минуту, по необходимости увеличивая скорость введения в зависимости от получаемого эффекта (в среднем 25–30 капель в минуту).

При индукции родов у женщин с преэклампсией, заболеваниями почек или сердца предпочтение следует отдать динопростону (простагландину E_2), который, в

отличие от простагландинов $F_{2\alpha}$, не обладает натрий-уретическим эффектом и не вызывает вазоконстрикции (а также бронхоспазма).

Простагландины усиливают сокращение мускулатуры небеременной и беременной матки во все сроки беременности и способствуют структурным изменениям в ее шейке.

Простагландины достаточно быстро разрушаются в организме. Деградирующие их ферменты наиболее активны в легких, почках, селезенке, жировой ткани и кишечнике.

Препараты в значительных количествах выделяются с мочой. При заболеваниях почек необходимо уменьшить их дозу.

Фармакологическая активность простагландинов-препаратов (и одновременно биосинтез эндогенных простагландинов) снижается при их комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами и глюкокортикоидами.

В некоторых случаях (например, внутриутробная гибель плода, послеродовое кровотечение) простагландины комбинируют с окситоцином или алкалоидами спорыньи (метилэргометрином и др.).

Нежелательные эффекты: диспепсические расстройства (тошнота, рвота, боли в желудке, анорексия), сердечно-сосудистый коллапс, легочная гипертензия, гипертермия, кожные сыпи, чувство жжения и покраснение в месте введения препарата, головная боль, головокружение, нарушение сердечного ритма, бронхоспазм, кашель.

Введение утеротонических средств осуществляют под постоянным контролем врача. Передозировка простагландинов, как и окситоцина, ведет к гипертонусу матки, судорожным сокращениям, нарушению маточно-плацентарного кровообращения и гипоксии плода.

В практическом акушерстве ранее применяли различные препараты для стимуляции родовой деятель-

ности: касторовое масло, хинин гидрохлорид, карбохолин, пахикарпин, питуитрин и др.

Наряду со стимуляцией родовой деятельности показано внутримышечное применение спазмолитических препаратов: раствора ганглерона (1,5% — 1 мл), апрофена (1% — 1 мл) или но-шпы 2 мл. Для коррекции метаболического ацидоза используют внутривенное введение 5% раствора натрия гидрокарбоната в количестве 100–200 мл. Для профилактики внутриутробной гипоксии плода показано внутривенное введение 1% раствора сизетина в количестве 2 мл, разведенного в 20 мл 40% раствора глюкозы, а также применяют оксигенацию 60% воздушно-кислородной смесью и гипербарическую оксигенацию.

5.5.3. Чрезмерно-сильная родовая деятельность (гиперактивность матки)

Эта форма аномалии родовой деятельности по частоте составляет 0,8% и проявляется чрезмерно сильными схватками (более 50 мм рт.ст.) или быстрым чередованием схваток (более 5 схваток за 10 минут) и повышенным тонусом матки (более 12 мм рт.ст.).

Этиология чрезмерно сильной родовой деятельности не ясна. Гиперактивность матки чаще всего наблюдается у женщины с повышенной общей возбудимостью нервной системы и зависит от степени нарушенной кортико-висцеральной регуляции, при которой импульсы, поступающие из матки рожаящей женщины в подкорку, не регулируются в должной степени корой головного мозга. При этом наблюдают повышенное образование в организме таких веществ, как окситоцин, адреналин, ацетилхолин, которые оказывают мощное воздействие на сократительную функцию маточной мускулатуры.

При чрезмерно сильной родовой деятельности отмечают нарушение маточно-плацентарного кровообра-

щения и связанное с этим расстройство газообмена у плода.

Клиника при чрезмерно сильной родовой деятельности характеризуется внезапным и бурным началом родов. При этом сильные схватки следуют одна за другой через короткие паузы и приводят к быстрому и полному раскрытию маточного зева. Роженица при бурных родах, протекающих с интенсивными и почти непрерывными схватками, часто приходит в состояние возбуждения. После излития околоплодных вод немедленно начинаются бурные и стремительные потуги, и иногда в одну-две потуги рождается плод, а затем и послед. Подобное течение родов угрожает матери опасностью преждевременной отслойки плаценты, часто сопровождается глубокими разрывами шейки матки, влагалища, пещеристых тел клитора, промежности и может вызвать кровотечение, опасное для здоровья и даже жизни женщины. При быстром продвижении головки плода через родовые пути она не успевает конфигурироваться и подвергается быстрому и сильному сдавлению, что нередко приводит к травме и внутричерепным кровоизлияниям, вследствие чего увеличивается мертворождаемость и ранняя детская смертность.

Лечение. Для уменьшения чрезмерно сильных схваток эффективным является проведение токолиза бета-адреномиметиками (*партусистен, бриканил, ритодрин* и др.), например, партусистен (0,5 мг) разводят в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и вводят внутривенно капельно, начиная с 5–8 капель в минуту, постепенно увеличивая дозу до нормализации родовой деятельности. Для снятия побочных действия бета-адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему (тахикардия, аритмии, нарушение кровоснабжения миокарда, увеличение артериального давления) рекомендуют назначать *изоптин* (40 мг внутрь), который, являясь антагонистом каль-

ция, дополнительно способствует снижению сокращений матки.

Для снижения интенсивности маточных сокращений можно использовать *эфирный* или *фторотановый наркоз*, а также внутримышечное введение *сульфата магния* (25% — 10 мл) и раствора промедола (2% — 1 мл). Применяют также спазмолитики (*ганглерон, баралгин, но-шпу*) и препараты с выраженным седативным действием (*седуксен, дроперидол* и др.).

5.5.4. Дискоординированная родовая деятельность

Под дискоординированной родовой деятельностью имеется в виду отсутствие координированных сокращений между различными отделами матки: правой и левой ее половиной, между верхним и нижним отделами матки. Частота ее составляет 1–3%.

Этиология. Причиной дискоординированных сокращений могут быть пороки развития матки (двуорогая или седловидная матка, перегородка в матке), дистоция шейки матки (ригидность, рубцовые изменения или атрезия шейки), клинически узкий таз, плоский плодный пузырь, нарушение иннервации шейки матки, а также поражение ограниченных участков матки вследствие воспалительных, дегенеративных и опухолевых процессов (миома). В результате этого в измененных участках появляется пониженная способность нервно-мышечного аппарата к восприятию раздражения или же измененная мышца матки теряет способность отвечать на получаемые импульсы нормальными сокращениями. Важное значение имеет нерациональное ведение родов, недостаточное обезболивание, необоснованная родостимуляция, применение в неправильном режиме утеротонических средств.

Различают следующие типы дискоординированной родовой деятельности: дискоординация (нарушение ко-

ординации сокращений между различными отделами матки), гипертонус нижнего сегмента (обратный градиент), судорожные схватки (тетания матки), дистоция шейки матки.

Клиника. Родовая деятельность при дискоординации характеризуется наличием болезненных нерегулярных, временами частых схваток, с болезненностью в области поясницы и нижних отделов живота. При пальпации матки обнаруживают неодинаковое ее напряжение в различных отделах как результат дискоординированных сокращений. Часто отмечают незрелость шейки матки, ее замедленное раскрытие, нередко обнаруживают отек шейки матки. В дальнейшем наступает утомление роженицы и схватки могут прекратиться. В последовом периоде может наблюдаться аномалия отслойки плаценты, а в послеродовом — задержка ее частей в матке, что ведет к кровотечению. При дискоординации родовой деятельности, как правило, имеет место нарушение маточно-плацентарного кровообращения, результатом чего является развитие внутриутробной гипоксии плода.

Лечение дискоординации родовой деятельности включает проведение психотерапии, лечебной электроанальгезии, использование анальгетических (20–40 мг *промедола* внутримышечно), спазмолитических (2–4 мл 2% раствора *но-шпы* вводят внутримышечно), бета-адреномиметических средств (0,5 мг *партусистена* или *бриканила* разводят в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно), транквилизаторов (10 мг *седуксена* внутрь или внутримышечно).

Целесообразно применение раствора *фолликулина* в масле (20–30 тыс. ЕД) или раствора *синэстрола* в масле (10–20 мг) внутримышечно через 3 часа (до 3 раз в сутки). Для усиления образования эндогенных простагландинов используют *линетол* (30 мл внутрь)

или *арахиден* (по 20 капель внутрь 2–3 раза на протяжении родов).

При гипертонусе для восстановления тройного нисходящего градиента с доминантой сокращения в области дна матки, помимо указанной терапии, показано использование акушерского наркоза (см. выше) и лечебной электроанальгезии, а также вскрытие плодного пузыря. Ошибкой является назначение окситотических средств и попытка пальцевого расширения шейки матки.

Лечение тетании матки зависит от ее причины. При передозировке окситотических средств следует прекратить их введение, дать роженице глубокий наркоз *фторотаном* и срочно назначить внутривенное введение *бета-адреномиметиков*. Такая терапия обычно снимает тетанию и нормализует родовую деятельность.

При сохранении тетании матки, наличии гипоксии плода и отсутствии условий для влагалищного родоразрушения показано проведение операции кесарева сечения.

5.6. ЛЕЧЕНИЕ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Акушерские кровотечения могут возникать во время беременности, в родах, в последовом и раннем послеродовом периодах. Наиболее типичными причинами кровотечений являются:

Во время беременности: прерывание маточной или внематочной беременности, шеечная беременность, пузырный занос, хорионэпителиома, предлежание плаценты.

В родах: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, разрыв матки.

В последовом и раннем послеродовом периодах: гипотония и атония матки, травмы мягких тканей родо-

вых путей, частичное приращение плаценты, задержка частей плаценты в матке.

Частота акушерских кровотечений колеблется от 2,7 до 8% по отношению к общему числу родов. Акушерские кровотечения являются одной из ведущих причин материнской смертности, составляя в чистом виде 20–25%, как конкурирующая причина — 42%, как фоновая — до 78%.

Патогенез. Острая кровопотеря оказывает глубокое воздействие на организм и вызывает сдвиги в функционировании всех органов и систем. Все изменения в организме при кровопотере можно разделить на несколько стадий: *начальную, стадию компенсации и терминальную*. Основным результатом кровопотери, запускающим цепь патологических реакций, является остро развивающееся несоответствие между общей массой крови и емкостью сосудистого русла. Первой реакцией на потерю крови является спазм мелких артерий и артериол и повышение тонуса симпатического компонента вегетативной нервной системы.

Происходит перераспределение крови в органах. Уменьшается кровоток в коже, мышцах, и этим обеспечивается поддержание кровотока в сердце, надпочечниках, головном мозге. Кроме того, восстановление объема циркулирующей крови (ОЦК) происходит в результате притока межтканевой жидкости в кровеносное русло и эритроцитов из депо. Увеличивается сердечный выброс и коэффициент утилизации кислорода для восстановления объема ОЦК. В результате кровопотери происходит разжижение крови — гидремия, характеризующаяся снижением удельного веса, снижением гематокрита, уменьшением вязкости, количества эритроцитов и гемоглобина. Существенные изменения претерпевает система свертывания крови как одна из основных систем в поддержании гемостаза. Сдвиги в системе гемостаза при кровопотере могут выражаться незначительной скоропроходящей гипер-

коагуляцией или развитием острого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), сопровождающегося микротромбообразованием, нарушением микроциркуляции с последующей дистрофией и дисфункцией органов-мишеней, метаболическими нарушениями, явлениями полиорганной недостаточности.

Клиника. Выраженность клинических проявлений кровотечения зависит, в первую очередь от степени дефицита ОЦК и скорости кровопотери. По скорости кровотечения их можно разделить на *молниеносные* (вся клиника развивается в течение нескольких минут), *острые, подострые* (5–7% ОЦК/час) и *хронические*. Геморрагический шок принято делить на компенсированный и декомпенсированный. При компенсированном шоке артериальное давление остается нормальным или несколько сниженным, систолическое артериальное давление превышает 100 мм рт.ст., пульс — 100–120 уд. в мин., лицо у женщины бледное, кожа холодная. При продолжающемся кровотечении (дефицит ОЦК 30% и более) наступает вторая фаза шока или декомпенсированный шок. При этом систолическое артериальное давление падает ниже 100 мм рт. ст., пульс достигает 120–140 уд. в мин., нарастает одышка, кожа покрыта холодным потом, у женщины появляется страх, беспокойство, наблюдается олигурия или анурия, температура тела снижена.

Принято выделять также «необратимый шок», отличающийся от «обратимого» в основном глубиной нарушений центральной гемодинамики, степенью полиорганной недостаточности и длительностью декомпенсации.

Лечение акушерских кровотечений должно быть ранним и комплексным. Оно должно включать остановку кровотечения, нормализацию гемодинамики, коррекцию нарушенного гемостаза.

Остановка кровотечения достигается использованием консервативных и оперативных методов. К консервативным относят ручное и инструментальное обследование полости матки, введение утеротонических средств, наружный массаж матки, введение тампона с эфиром в задний свод влагалища, электростимуляция матки, к оперативным — кесарево сечение, ампутация и экстирпация матки, перевязка маточных и подвздошных сосудов.

Применение утеротонических средств при кровотечении, обусловленном недостаточным сокращением матки, в ряде случаев эффективно. Оно может опережать ручное обследование матки, идти параллельно или дополнять последнее. Рекомендуют введение *окситоцина* внутривенно струйно (5–10 ЕД в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида) или капельно; *динопроста=эизапроста* (5 мг в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно или 5 мг (1 мл 0,5% раствора в толщу шейки матки)*. Не утратило своего значения внутривенное введение 1 мл (0,02% раствора) *метилэргометрина* с 20 мл 40% раствора глюкозы. Если нет эффекта от первого же введения, то увеличивать дозу не следует. Ошибкой является многократное введение утеротонических средств.

Вслед за ручным обследованием полости матки (однократным) необходима тщательная ревизия половых путей и ушивание имеющихся разрывов. Следует помнить, что для остановки кровотечения надо использовать один из 3–5 методов, причем выбрать самый эффективный для конкретной больной в конкретной ситуации.

Нормализация гемодинамики начинается с инфузионно-трансфузионной терапии, которая осуществля-

* Об окситоцине и динопросте — подробно см. раздел 5.5.2.

ется в следующем порядке. Лечение необходимо начинать с восстановления системной гемодинамики путем введения раствора с высокой молекулярной массой — *оксиэтилированного крахмала* (6% или 10%) из расчета 10–20 мг/кг/час и *волекама* — от 500 до 1000 мл. Указанные препараты обладают сродством к человеческому гликогену и расщепляются амилазой крови. Кроме того, их гемодинамический эффект в 2–3 раза превышает эффект раствора альбумина, длительность гемодиллюзионного эффекта которого составляет 4–6 часов.

Крайне необходимо раннее и быстрое введение *свежзамороженной донорской плазмы*. При использовании больших доз плазмы (более 1,5–2 литров) показано введение *реополиглокина* (как дезагреганта).

Восстановление глобулярного объема путем переливания *эритроцитарной массы* (не более 3-х суток хранения) осуществляется только при наличии гемоглобина ниже 80 г/л, гематокрита — менее 25 г/л.

Применение *цельной консервированной крови* должно уступить место широкому использованию компонентов и препаратов крови, современным высокоэффективным кровезаменяющим растворам. Это связано с тем, что цельная донорская кровь — трансфузионная среда, применение которой сопряжено с высокой частотой осложнений и немалой летальностью. Поэтому единственным поводом к трансфузии консервированной крови в момент оказания медицинской помощи больной служит полное отсутствие у врача других средств лечения.

В акушерской практике кровезаменители играют исключительно важную роль. Одним из представителей коллоидов является декстран-полисахарид бактериального происхождения. К группе среднемолекулярных препаратов декстрана принадлежит *полиглокин, макродекс, интрадекс, плазмадекс, олковертин*. Объем одно-

моментной инфузии этих препаратов составляет 1,2–1,5 л.

К низкомолекулярным препаратам декстрана принадлежат *реомакродекс*, *ломодекс*, *декстран-40*, *гемодез*. Максимальная разовая доза составляет 1,0–1,5 л.

Желатиноль — 8% раствор частично гидролизованного пищевого желатина. Однократная доза препарата составляет до 2 л.

Полиоксидин — отечественный кровезаменитель на основе полиэтиленгликоля, средняя терапевтическая доза составляет 400–800 мл; *полидес* применяют в объеме 400–500 мл.

В связи с существенными изменениями при кровопотере гемостаза и развитии ДВС синдрома не рекомендуют введение *гепарина* с целью прерывания внутрисосудистого свертывания ввиду скоротечности и отсутствия четкой диагностики 1-й фазы ДВС-синдрома и перехода ее во 2-ю фазу ДВС-гипокоагуляции, когда гепарин противопоказан.

Целесообразно использование ингибиторов протеаз (*контрикала* или *гордокса*) в дозе не менее 10 мг/кг/час с целью подавления избыточного фибринолиза и предотвращения внутрисосудистого свертывания крови.

Действующим началом ингибиторов протеаз является *апротинин* — полипептид основного характера. Он образует неактивные комплексы с протеолитическими ферментами, в частности с плазмином (фибринолизинном), кислыми гликопротеинами и мукополисахаридами (включая гепарин) и др.

Препараты вводят только внутривенно. Для поддержания постоянного уровня *апротинина* в крови ингибиторы протеаз лучше вводить капельно. Из крови *апротинин* быстро поступает во внеклеточную жидкость и накапливается в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, где подвергается биотрансформации.

Экскреция осуществляется почками в виде метаболитов, в неизмененном виде в моче обнаруживают лишь 1,5% введенной дозы препарата.

Период полуэлиминации из плазмы крови колеблется от 1 до 12 часов в зависимости от качества препарата и функциональной активности почек.

При использовании ингибиторов протеаз возможно возникновение аллергических реакций, снижение артериального давления, спазм бронхов, нарушение мозгового кровообращения.

Стимуляция сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза достигается внутривенным введением *дицинона*=*этамзилата* в объеме 4 мл (0,5 г активного вещества) и внутримышечным введением *адроксона* (1–5 мл 0,025% раствора).

Дицинон — один из самых эффективных агрегантов. Он ингибирует эффекты простациклина; стимулирует ферментные реакции тромбоцитов, их новообразование из мегакариоцитов и выход из депо; а также ускоряет образование тканевого тромбопластина. К тому же препарат способствует уплотнению базальной мембраны капилляров, увеличивая полимеризацию в ней гиалуроновой кислоты (т. е. препятствует расщеплению мукополисахаридов сосудистой стенки).

При внутривенном введении гемостатический эффект начинается через 5–15 мин., достигая максимума через 1–2 ч, сохраняясь на достаточном терапевтическом уровне 4–6 ч, постепенно ослабевая и прекращаясь к 24 ч.

Дицинон выводится из организма почками в основном в неизмененном виде. Примерно через 4 ч препарат полностью экскретирует из организма.

Дицинон нельзя (!) смешивать с другими препаратами в одном шприце.

Иногда возникают головокружение и головная боль.

Указанная инфузионно-трансфузионная терапия проводится на фоне раннего применения *глюкокорти-*

коидов (преднизолона — не менее 10 мг/кг/час или гидрокортизона — не менее 100 мг/кг/сутки), особенно при нестабильной гемодинамике и продолжающемся кровотечении.

При неэффективности вышеприведенной терапии и развитии у больной полиорганной недостаточности необходимо использовать эфферентные методы — *плазмаферез, гемофильтрацию* и другие.

Важным моментом лечения геморрагического шока является регуляция тонуса сосудов, так как их длительный спазм, развивающийся в ответ на тяжелую гиповолемию, — основная причина последующих тяжелых патофизиологических изменений, приводящих к необратимому шоку и необратимым изменениям в жизненно важных органах. Тяжелый вазоспазм с успехом устраняют путем внутримышечного введения *ганглиоблокаторов* (например, 1–2 мл 5% раствора пентамина), который улучшают капиллярный кровоток и тканевую перфузию, уменьшают проницаемость сосудистой стенки и секвестрацию эритроцитов, увеличивают диурез, уменьшают гипоксию почечной ткани. С этой же целью целесообразно также использовать внутривенное введение *новокаина с димедролом* или *супрастином* (100–150 мл 0,5% раствора новокаина с 2 мл димедрола или 2 мл супрастина).

5.7. МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ РОДОВ

Обеспечение обезболивания при нормальных родах имеет большое практическое значение. Физиопсихопрофилактическая подготовка является первым ведущим звеном системы обезболивания родов. Однако при наличии показаний следует ее сочетать с медикаментозным обезболиванием. Вместе с тем до сих пор нет единого мнения о том, целесообразно ли добиваться

полного прекращения болевых ощущений или лишь умеренного болеутоления. Большинство авторов считают необходимым достигать лишь частичного ослабления болей и уменьшения периода, в течение которого роженица ощущает боль.

Для достижения достаточной анальгезии в родах к обезболиванию предъявляют следующие требования:

- транквилизирующее действие при условии полной безвредности вещества для матери;
- устранение нежелательных рефлекторных реакций у рожениц (психомоторное возбуждение, голосовая реакция);
- сокращение длительности родов при отсутствии угнетающего действия на моторную функцию матки;
- отсутствие вредного влияния на состояние внутриутробного плода и новорожденного;
- быстрое наступление болеутоляющего эффекта с достаточной глубиной и длительностью обезбоживания.

До настоящего времени распространено мнение, что обезболиванию подлежат только неосложненные роды. Благодаря этому отсутствуют четкие дифференцированные методики по подготовке беременных групп высокого риска методом физиопсихопрофилактики. Поэтому к числу заслуживающих особого внимания относят вопрос об обезболивании патологических родов, сопровождающихся слабостью родовой деятельности, поздним токсикозом; родов при узком тазе; родов на фоне соматической патологии.

Основы болевых ощущений в родах

Знание причин возникновения болей и путей их передачи может во многом способствовать разработке новых способов терапии болевых ощущений. Согласно

современным представлениям боль «является интегративной функцией организма, которая мобилизует самые разнообразные системы для защиты организма от воздействия внешних факторов». Боль как психофизиологический феномен состоит из эмоционального ощущения и реакции на боль, включающей моторно-вегетативные и гуморальные проявления, в целом идентичные комплексу стресс-реакций на неблагоприятные воздействия. Боль является системной реакцией, направленной на защиту организма от повреждающих воздействий, своеобразным психическим состоянием, определяющимся совокупностью физиологических процессов в центральной нервной системе, вызванных каким-либо сверхсильным раздражителем. При нормальной жизнедеятельности организма импульсация от различных экстра- и интерорецепторов не формирует болевого ощущения, а при ее нарушении возникает возбуждение специальных болевых рецепторов. Афферентная импульсация от этих рецепторов формирует в центральной нервной системе специфическое интегральное состояние, выражающееся в определенном ощущении — боли, сопровождающейся эмоциональным переживанием и вегетативной симпатической реакцией. Последняя приводит к учащению сердцебиения и дыхания, повышению артериального давления, к усилению кровоснабжения органов и тканей организма, улучшению их трофики, к увеличению выделения гормонов (АКТГ, адреналина и др.), т. е. к компенсаторной мобилизации защитных сил организма. Реакция на боль в родах сопровождается секрецией питуитарных гормонов, которые содержат в себе компонент, стимулирующий маточные сокращения. Остается нерешенным вопрос, где та грань, при которой болевые ощущения стимулируют сокращения, а при каких условиях и у каких рожениц ощущение боли отрицательно сказывается на организме, а также на сократительной деятельности матки.

Источниками болевых ощущений в родах являются раздражение интерорецепторов матки и родовых путей, связанные с течением самого родового акта и возникающие в самом процессе родов. Непосредственными материальными факторами возникновения родовой боли являются: раскрытие шейки матки, богатой чувствительными, воспринимающими нервными окончаниями (баро- и механорецепторами); натяжение и растяжение маточных связок и брюшины; раздражение периоста внутренней поверхности крестца вследствие напряжения крестцово-маточных связок (достигающее максимума при раскрытии маточного зева на 5 см); усиленные сокращения матки при наличии относительных препятствий к ее опорожнению; сжатие и растяжение при сокращениях матки многочисленных кровеносных сосудов; изменение химизма тканей и др.

5.7.1. Обезболивание нормальных родов

При поступлении роженицы в родильное отделение при наличии у нее чувства страха, тревоги, неуверенности, психического напряжения или эмоционального возбуждения назначают внутрь транквилизаторы: *триоксазин* (300–600 мг) или *диазепам* (5–10 мг), или *феназепам* (0,0005 г) в сочетании с холинолитиком — *спазмолитином* (100 мг). Далее, при наличии регулярной родовой деятельности и раскрытии маточного зева на 3–4 см у рожениц при выраженном психомоторном возбуждении применяется схема № 1, включающая следующие компоненты: *аминазин* — 25 мг (2,5% — 1 мл), *пипольфен* — 50 мг (2,5% — 2,0 мл), *промедол* — 20 мг (2% — 1 мл). Препараты вводят внутримышечно в одном шприце.

У рожениц при отсутствии отклонений в психосоматическом состоянии и наличии регулярной родовой деятельности при раскрытии маточного зева на 3–4 см

вводят внутримышечно в одном шприце следующее сочетание веществ (схема № 2): пропазин — 25 мг (2,5% — 1 мл), пипольфен — 50 мг (2,5% — 2 мл) и промедол — 20 мг (2% — 1 мл). Во второй схеме нейролептик аминазин заменен на другой препарат из названной группы — пропазин, который уступает первому по силе нейролептического действия и по антипсихотическому эффекту. Однако при использовании пропазина меньше опасность возникновения нежелательных эффектов (экстрапирамидные расстройства, артериальная гипотензия, сонливость, угнетение дыхания, сухость во рту и др.).

Обезболивание нормальных родов может быть достигнуто и другими методами. При наличии регулярной родовой деятельности, раскрытии маточного зева на 3–4 см и выраженных болевых ощущениях роженицам в одном шприце внутримышечно вводят 6 мл смеси, содержащей 2 мл (15 мг) гистамино-блокатора — *димедрола*, 2 мл (10 мг) транквилизатора — *седуксена* и 2 мл (50 мг) миотропного спазмолитика — *галидора*. При значительном психомоторном возбуждении, страхе, тревоге, дозу седуксена необходимо увеличить до 15–20 мг. Галидор вводят повторно через каждые 3–4 часа.

У рожениц при наличии резко болезненных схваток в самом начале периода раскрытия маточного зева рекомендуют применять комбинированный препарат — *баралгин* (5 мл стандартного раствора), который наряду со спазмолитическим эффектом обладает выраженным центральным анальгетическим действием. Анализ течения периода раскрытия маточного зева показал, что применение баралгина ведет к ускорению периода его раскрытия, как у первородящих, так и у повторнородящих.

При недостаточном обезболивающим эффектом от препаратов, введенных по схемам, указанным выше,

используют ингаляционные анестетики: трихлорэтилен, пентран=метоксифлуран или фторотан.

Через 1,5–2 часа после применения вышеназванных схем, когда анальгезия недостаточна, применяют ингаляцию трихлорэтилена. Сначала на протяжении первых 15–20 минут концентрация трихлорэтилена должна быть 0,7 об%, в дальнейшем его концентрация поддерживается в пределах 0,3–0,5 об%. Длительность анальгезии не должна превышать 6 часов, общее количество расходуемого трихлорэтилена составляет в среднем 12–15 мл.

Трихлорэтилен — это летучая жидкость со своеобразным запахом, напоминающим запах хлороформа. Точка кипения — 87° С. Под действием света и воздуха препарат разлагается с образованием фосгена и галогеносодержащих кислот, приобретая розовое окрашивание. Для стабилизации трихлорэтилена к нему добавляют 0,01% раствор тимола. В применяемых концентрациях трихлорэтилен не воспламеняется и не взрывается.

У трихлорэтилена нет отрицательного влияния на сократительную деятельность матки у рожениц, если альвеолярная концентрация ниже 0,8 об%.

Следует помнить, что у препарата узкий спектр безопасности, поэтому при передозировке (свыше 1,5 об%) может наступить резкое угнетение дыхания с нарушениями сердечного ритма.

Вместо трихлорэтилена можно ввести пентран (метоксифлуран), также обладающий выраженной анальгетической активностью.

Пентран можно дать роженице в специальном испарителе «Аналгизер», который позволяет создать анальгетическую концентрацию препарата 0,4–0,8 об%. Ингаляцию пентраном можно осуществлять отечественным аппаратом «Трилан», в который заливают 15 мл препарата (на 2 часа ингаляции).

Пентран — летучая жидкость. Препарат стабилен при хранении, точка его кипения — 105°C . Пентран не вызывает релаксации мускулатуры матки и мало влияет на ее сокращения при родах. При передозировке (свыше 2,3 об%) он угнетает дыхательный центр, снижает артериальное давление, может вызвать желудочковые аритмии.

Применение *фторотана* (в концентрации 0,3–0,5 об%) в акушерской практике должно ограничиваться лишь теми случаями, когда релаксация матки является показанной. Важно также подчеркнуть, что длительность ингаляции фторотаном не должна превышать 3 часа, так как более длительное действие препарата существенно понижает чувствительность матки к препаратам, вызывающим ее сокращение (окситоцину, алкалоиды спорыньи).

Фторотан — бесцветная летучая жидкость, стабилизированная 0,01%-ным тимолом. Сам препарат имеет характерный сладковатый запах, а его пары не имеют запаха и не раздражают слизистые оболочки дыхательных путей. Фторотан разлагается на свету, поэтому хранится в непроницаемой для света посуде. Точка кипения 50°C . Он не горит и не взрывается.

Фторотан обладает Н-холинолитическим действием, блокируя Н-холинорецепторы скелетных мышц и вегетативных ганглиев. Поэтому препарат расслабляет поперечнополосатую и гладкую (в частности, бронхов, может даже устранить бронхоспазм у роженицы с астматическим состоянием) мускулатуры; снижает освобождение адреналина из мозгового вещества надпочечников, а следовательно, и артериальное давление, что уменьшает кровопотерю при родах, а также уменьшает опасность отека мозга и легких. Этому способствует и блокирование им альфа₁-адренорецепторов.

Терапевтический индекс фторотана относительно низкий, и поэтому легко возникает передозировка (при концентрации препарата в крови больше 0,28 г/л),

которая проявляется угнетением дыхания, аритмиями, сердечной недостаточностью и артериальной гипотензией.

В связи с тем, что *неингаляционные средства общей анестезии (виадрил, оксибутират натрия)* не обладают в достаточной степени анальгетическим эффектом в дозах, применяемых в акушерской практике, их целесообразно применять на фоне нейротропных (пропазина и др.) и анальгетических (промедола и др.) средств с целью усиления обезболивания родов.

После введения препаратов по схеме № 1 или № 2 через 2 часа при недостаточном обезболивающем эффекте внутривенно вводят 1000 мг *виадрила*. «Сон» наступает в первые 5–10 минут и длится около 1,5–2 часов.

При идентичных обстоятельствах может быть введен *оксибутират натрия* в количестве 20 мл 20% раствора. Обезболивающий эффект наступает в первые 10–15 минут и длится 1,5 часа.

Предион вводят медленно в вену большого калибра (обычно локтевую) через иглу с большим просветом. Вводить препарат в вены нижних конечностей и в небольшие вены не рекомендуют, так как при этом чаще возникает флебит и тромбофлебит. Кстати, для предупреждения этого осложнения до введения преднона вводят 0,25–0,5% раствор новокаина, а после инъекции данного анестетика (не вынимая иглы из вены) «промывают» сосуд либо изотоническим раствором натрия хлорида, либо 0,25% раствором новокаина.

При появлении болей во время введения преднона следует произвести массаж предплечья и придать руке приподнятое положение.

Оксибутират натрия следует вводить очень медленно. При быстром внутривенном введении препарата возможны двигательное возбуждение, судорожные подергивания конечностей и языка.

Кетамин — тоже неингаляционный анестетик. Этому препарату следует отдать предпочтение для рожениц с низким артериальным давлением или находящихся в состоянии шока, так как это единственный неингаляционный анестетик, вызывающий сердечно-сосудистую и дыхательную стимуляцию.

Кетамин нельзя применять для женщин с нарушениями психики и страдающих эпилепсией, так как он может спровоцировать эти заболевания.

Для обезболивания родов *кетамином* используют дозу 3–6 мг/кг массы тела с учетом индивидуальной чувствительности к нему. Начинать введение препарата следует с 3 мг/кг, при этом надо стремиться к получению наркотического сна: у роженицы должна наступить полная анестезия при наличии заторможенности, не мешающая, однако, контакту с ней. Следующее введение производят через 25–30 минут, причем, если анестезия недостаточная, то дозу увеличивают на 1 мг/кг. Последнее введение кетамина необходимо производить не менее чем за 1 час до начала второго периода родов. Рекомендуют дополнительно назначить внутривенно или внутримышечно 5–10 мг седуксена или 2,5–5,0 мг дроперидола для снятия «реакции пробуждения».

Особо следует остановиться на вопросе о применении во время родов наркотических анальгетиков.

Наркотические анальгетики угнетают дыхание. Степень угнетения дыхания зависит от дозы препаратов. Причем их небольшие дозы уменьшают главным образом частоту, а глубина дыхания может даже несколько возрасти. Роженица же не может увеличить глубину дыхания, поэтому названный эффект препаратов представляет для них большую опасность.

Кроме того, важно отметить, что вызванное наркотическими анальгетиками угнетение дыхания можно частично преодолеть различными сенсорными раздра-

жителями (но не увеличением P_{CO_2} , альвеолярного воздуха). Поэтому, если на фоне анальгезии действие сильного болевого раздражителя прекращается, угнетение дыхания может неожиданно стать очень выраженным.

Другая опасность применения наркотических анальгетиков у рожениц связана с их способностью снижать тонус гладкой мускулатуры тела матки и повышать тонус гладкой мускулатуры шейки матки.

Перечисленные выше фармакологические эффекты характерны для большинства опиоидных анальгетиков, однако есть и исключения. Так, *лексир*=*пентазоцин*, *трамал* и *промедол* практически не угнетают дыхание; *промедол* расслабляет гладкую мускулатуру шейки матки, а тонус тела матки, наоборот, повышает. Поэтому именно эти препараты чаще других применяют в акушерстве.

Обезболивание родов *лексиром* необходимо начинать при раскрытии маточного зева не менее чем на 4–5 см. Препарат можно вводить в дозе 30–45 мг внутримышечно или при необходимости получить быстрый эффект внутривенно. В зависимости от психоэмоционального состояния роженицы *лексир* можно сочетать с седуксеном или дроперидолом. Во всех случаях его надо вводить на фоне действия спазмолитических препаратов (лучше галидора в дозе 50–100 мг). Повторные инъекции *лексира* надо производить через 1–1,5 часа при общей дозе не более 120 мг, последнюю инъекцию — не позднее чем за 1–1,5 часа до окончания родов, в противном случае, уменьшается психомоторная реакция на схватку. *Лексир*, применяемый по вышеописанной методике, не оказывает отрицательного влияния на родовую деятельность и плод.

В последние годы для обезболивания родов с успехом применяют новый анальгетик — *трамал*. Он эффективен в обезболивании не только нормальных,

но и осложненных родов, а также в лечении патологического прелиминарного периода, дискоординированной родовой деятельности и обладает оптимальной для родов длительностью терапевтического действия от 3 до 6 часов. Возможно его применение внутрь в виде капсул и капель, в свечах — *per rectum* и в виде инъекций (подкожных, внутримышечных, внутривенных). При внутривенной инфузии раствор трамала вводят со скоростью 15 мг/час после болюсной дозы в 100 мг. Интервал повторного введения составляет обычно 4–6 часов, среднесуточная доза равна 250 мг. Энтеральное применение предполагает использование трамала в расчете на разовую дозу 1–2 капсулы (50–100 мг) или 20–40 капель (100–200 мг), или 1 ректальную свечу (100 мг). При отсутствии желаемого терапевтического эффекта в течение 30–60 минут после приема препарата его можно назначить повторно. Суточная доза трамала не должна превышать 400 мг.

В ряде случаев для обезболивания используют нейрорептанальгезию в сочетании с миотропными спазмолитиками. При наличии регулярной родовой деятельности и раскрытии маточного зева не менее чем на 3–4 см роженицам внутримышечно в одном шприце вводят смесь следующего состава: *дроперидол* 5–10 мг (2–4 мл) и *фентанил* 0,1–0,2 мг (2–4 мл). Дозы дроперидола и фентанила следует выбирать исходя из выраженности болевых ощущений и психомоторного возбуждения. Одновременно с введением дроперидола и фентанила назначают *галидор* в дозе 50–100 мг, эта же доза повторяется через каждые 3–4 часа.

Нейрорептанальгезии отдают предпочтение для рожениц с высоким риском развития нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Необходимо отметить, что нейрорептанальгезия удобна и при проведении различных диагностических процедур, и при выполнении оперативных вмешательств, когда требуется сохранить контакт с беремен-

ной женщиной. При нейролептанальгезии происходит подавление кашля и рвоты, обезболивание длительно сохраняется в послеоперационном периоде.

Однако при использовании нейролептанальгезии может возникнуть гиперкинетический синдром, угнетение дыхания, брадикардия или озноб с дрожью. Поэтому в ряде случаев вместо нейролептанальгезии применяют *атаранальгезию*. При этом внутривенно или внутримышечно вводят 10 мг (2 мл) *седуксена*, разведенного в 5 мл изотонического раствора натрия хлорида. Через 1 час после инъекции седуксена внутримышечно вводят 20 или 40 мг *промедола*. Длительность аналгезии при сочетанном применении седуксена и промедола составляет 2–3 часа. Указанное сочетание веществ не оказывает отрицательного влияния на организм роженицы, сократительную деятельность матки и состояние плода.

5.7.2. Обезболивание осложненных родов

Обезболивание родов у рожениц с токсикозом второй половины беременности должно включать не только психопрофилактическую подготовку к родам, но и медикаментозный компонент.

Роженицам с *нефропатией* при регулярной родовой деятельности и раскрытии маточного зева на 2–4 см внутримышечно в одном шприце вводят следующие вещества: *пропазин* (25 мг), *димедрол* (40 мг) или *нипольфен* (50 мг), *промедол* (20 мг) и в отдельном шприце — *дибазол* (40 мг). У рожениц с гипертензивной формой токсикоза применяют: *дипразин* (50 мг) или *нипольфен* (50 мг), *пропазин* (25 мг), *промедол* (20 мг), *пентамин* (25–50 мг) или *дроперидол* (75–100 мг), *фентанил* (0,1–0,2 мг). При отеках роженицам назначают спазмолитик *ганглерон* (30 мг внутримышечно).

Для усиления анальгезии роженицам с гестозом рекомендуют использовать аутоанальгезию *трихлорэтиленом* в концентрации 0,5 об%, *нитраном* — 0,4–0,8 об% или *записью азота с кислородом* в соотношении 3:1; при существенной артериальной гипертензии — *фторотан* в концентрации 1 об%.

Кроме того, при поступлении в родильное отделение роженицам с гипертензивной формой позднего токсикоза назначают траквилизатор *нозепам* (0,01 г) или *диазепам* 915 мг) внутрь в сочетании со *спазмолитином* (10 мг).

При тяжелой нефропатии, а также преэклампсии роженицам внутримышечно вводят 10 мг *диазепама* или 10 мг *дроперидола*, при высоком артериальном давлении — *пентамин* (50 мг). При этом артериальное давление необходимо постоянно контролировать.

При первичной слабости родовой деятельности, нормальном психосоматическом состоянии роженицы и раскрытии маточного зева на 4 см наиболее эффективно применение следующего сочетания препаратов: *типольфена* (25–50 мг) и *промедола* 920 мг) внутримышечно в одном шприце и спазмолитиков — *ганглерона* (30 мг, внутримышечно) и *спазмолитина* (100 мг, внутрь). При этом важное значение имеет характер родостимуляции при применении обезболивающих средств. Наилучшие данные получены при использовании для родостимуляции внутривенного капельного введения окситоцина или простагландинов (см. 5.5.2).

Для устранения дискоординированной родовой деятельности рекомендуют, независимо от величины раскрытия маточного зева, ввести внутривенно 5 мл *баралгина* в смеси с 15 мл 0,9% раствора *натрия хлорида*, а внутримышечно 2–3 мл (15–22,5 мг) *дипидолора=пиритрамида* и 3–4 мл (15–20 мг) *седуксена*. Введенные препараты, как правило, устраняют дискоординацию маточных сокращений.

В ряде случаев для лечения дискоординации применяют метод нейролептанальгезии: внутривенно, в смеси с 15 мл 0,9% раствора *натрия хлорида*, вводят 5 мл официального раствора *баралгина*. Через 1 час внутримышечно вводят 3–4 мл 0,25% раствора *дроперидола* и 3–4 мл 0,005% раствора *фентанила*. Повторного введения дроперидола не требуется, а повторная инъекция фентанила необходима не ранее чем через 1–1,5 часа.

При чрезмерной родовой деятельности рекомендуют сочетание нейротропных средств (*аминазина* или *пропазина* в дозе по 25 мг) вместе с раствором *промедола* (20–40 мг) и *нипольфена* (50 мг) внутримышечно, а при отсутствии эффекта дополнительно применяют ингаляционные анестетики (*трилен*, *пентран*, *фторотан*).

Обезболивание родов при пороках сердца и миокардиодистрофии достигают назначением при поступлении роженицы в родильное отделение транквилизаторов *нозепам* (0,01 г) или *феназепам* (0,0005 г) внутрь, проведением соответствующей кардиальной терапии. Внутримышечно в одном шприце вводят следующее сочетание веществ: *нипольфен* (50 мг), *промедол* (20 мг), *ганглерон* (30 мг) и *пропазин* (25 мг). Для усиления аналгезии или самостоятельно применяют аутоанальгезию *закисью азота с кислородом* в соотношении 3:1 или 2:1.

5.8. ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПОСЛЕРОДОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Послеродовая инфекция представляет собой раневую септическую инфекцию, отличающуюся в силу анатомического строения половой сферы и ее физиологических функций рядом особенностей. При современных методах профилактики и лечения септические

процессы после родов сравнительно редко приводят к тяжелым осложнениям и летальному исходу. Однако они продолжают играть важную роль в качестве причин заболеваний женской половой сферы, вызывающих нарушение важнейших функций женского организма.

Этиология. Возбудителями послеродовых заболеваний могут быть микроорганизмы, которые представляют собой обычную флору половых путей женщины — т. е. условно-патогенные микроорганизмы. Однако наиболее частыми возбудителями послеродовых заболеваний являются патогенные микробы и, в частности, анаэробные грамположительные кокки. Нередко инфекцию вызывают несколько их видов, к которым присоединяются грамотрицательные палочки, особенно бактероиды. Распространенными видами возбудителей акушерской инфекции также являются кишечные палочки, стрептококки группы В, генитальные микоплазмы, золотистый стафилококк, хламидии, вирус герпеса.

Патогенез. Попадания микробов на раневую поверхность родового тракта еще недостаточно для возникновения септической инфекции, так как в организме женщины вырабатывается целый ряд защитных веществ местного и общего характера, препятствующих развитию инфекции. Вместе с тем анатомические особенности послеродовой матки, обильная васкуляризация органа во время беременности являются теми предрасполагающими моментами, которые облегчают распространение микробов и продуктов их жизнедеятельности за пределы матки, малого таза, вызывая генерализацию инфекции.

Способствуют развитию септического процесса: экстрагенитальная патология (диабет, ожирение, заболевание почек, печени); сопутствующие острые инфекционные заболевания; все факторы, ослабляющие сопротивляемость организма женщины (большие кровопотери, затяжные роды, обширные травмы мягких

родовых путей); и даже отрицательные эмоции (боль, страх).

Из первичного очага инфекция распространяется гематогенным, лимфогенным, интраканаликулярным путем.

Септическую послеродовую инфекцию следует рассматривать как единичный динамически развивающийся процесс, при котором между отдельными клиническими формами нет резкой границы, и одна форма заболевания может переходить в другую.

Согласно общепринятой классификации различают 4 этапа распространения инфекции:

1 этап — инфекция не распространяется за пределы матки;

2 этап — инфекция ограничивается полостью малого таза;

3 этап — инфекция не ограничивается полостью малого таза (перитонит, тромбоз флорит);

4 этап — генерализованная инфекция (сепсис, бактериальный шок).

Эндометрит. Наибольшее практическое значение как по частоте возникновения, так и по значимости имеет послеродовой эндометрит, который протекает чаще в легкой форме. При этом наблюдают довольно позднее начало заболевания (на 6–10-е сутки). У больной появляется лихорадка, ухудшение общего состояния, умеренный лейкоцитоз, нейтрофильный сдвиг формулы белой крови. Матка немного увеличена, отмечают ее субинволюцию, появляются лохии сначала кровянистые, затем отделяемое становится гнойным.

Тяжелая форма послеродового эндометрита клинически проявляет себя уже на 2–3-и сутки. У роженицы повышается температура до 38–39°C, появляются ознобы, ухудшается общее состояние. Матка болезненная при пальпации, инволюция ее замедляется, выде-

ления из половых путей становятся гнойными с ихорозным запахом.

Течение послеродового эндометрита может быть стертым. В связи с активным применением антибиотиков, нарушением иммунологических характеристик клиническая картина заболевания не во всех случаях объективно отражает тяжесть состояния роженицы. Время появления первых симптомов колеблется от 1 до 7-ми суток после родов. При этом клинические данные и результаты лабораторных тестов свидетельствуют о легкой форме течения. При таком варианте довольно быстро наступает генерализация инфекции, так как применяемые методы лечения ориентированы на легкое течение заболевания и не оказывают должного эффекта.

Особое внимание в настоящее время придают эндометриту, возникающему после операции кесарева сечения, частота которого, к сожалению, не снижается. Более того, отмечена тенденция к его увеличению. Этиология эндометрита после кесарева сечения весьма многообразна, ведущую роль играют условно-патогенные микроорганизмы, полимикробная инфекция, включающая ассоциации факультативных анаэробов и облигатной неклостридиальной анаэробной микрофлоры.

Клинику послеродового эндометрита в течение долгого времени определяли тремя патогенетическими факторами — характером возбудителя, глубиной морфо-функциональных изменений в матке и общей реакцией организма; в настоящее время добавился четвертый фактор — антибактериальная терапия.

Эндометрит после кесарева сечения протекает чаще всего в тяжелой форме и проявляется на 1–3 сутки после операции, иногда на 4–5 сутки. Его характерными клиническими признаками являются: лихорадка, нарушение сократительной деятельности матки и патологический характер лохий.

В последние годы широкое применение антибиотиков привело к значительному увеличению частоты стертых форм послеродового эндометрита. Для его течения характерно несоответствие между клиническими проявлениями заболевания и глубиной патоморфологических изменений в органах. Клинику характеризуют поздним (5–7 сутки) и вялым началом, без четкой симптоматики; затяжным рецидивирующим течением, чему очень способствует несвоевременная диагностика и запоздалое лечение. Частота стертых форм заболевания достигает 33–56,5%. В немалой степени это обусловлено проведением стандартной пролонгированной послеоперационной антибиотикопрофилактики.

Перитонит в послеродовом периоде чаще всего возникает после операции кесарева сечения. Клиническое течение перитонита после кесарева сечения обусловлено как инфицированием брюшной полости, так и в значительной мере реакцией макроорганизма на инфекционный агент (его толерантностью к инфекции, возможностью мобилизации защитных свойств и т. п.).

Выделяют три варианта клинического течения перитонита, каждому из которых соответствует свой механизм инфицирования. Первый вариант — ранний перитонит, развивающийся при инфицировании брюшины во время операции, которая была произведена на фоне хориоамнионита или длительного безводного промежутка. Второй вариант — возникновение перитонита вследствие пареза кишечника у рожениц с послеоперационным эндометритом. Третий вариант — возникновение перитонита в результате несостоятельности швов на матке.

Ведущее место в патогенезе перитонита имеет интоксикация, обусловленная продуктами распада бакте-

рий, тканевыми протеазами, биогенными аминами, а также гиноволемия, парез желудка и кишечника.

Различают три стадии (фазы) перитонита: реактивную, токсическую и терминальную.

Реактивную стадию перитонита характеризуют повышением температуры тела до 38°C и выше уже на 2–3 сутки после операции. Появляются раздражительность, периодические ознобы, выраженная тахикардия, не соответствующая степени повышения температуры тела. У части больных язык сухой, усиливаются боли в животе, напряжение мышц брюшной стенки и симптомы раздражения брюшины выражены слабо, наблюдают вздутие живота и резкое ослабление перистальтики, стимуляция кишечника дает кратковременный эффект, выделение из половых путей гнойвидного характера с неприятным запахом. Продолжительность этой стадии перитонита составляет 2–3 суток.

Токсическую стадию перитонита характеризуют дальнейшим прогрессированием интоксикации. Пульс становится частым и слабым, артериальное давление снижается, нарастают одышка и цианоз. У трети больных имеются симптомы раздражения центральной нервной системы (возбуждение, затем адинамия). Появляются икота, тошнота и рвота; увеличивается вздутие живота, которое не поддается коррекции; исчезает перистальтика; раздражение брюшины становится более выраженным. Токсическая стадия продолжается менее 1 суток.

Терминальную стадию перитонита характеризуют глубокими изменениями всех звеньев гомеостаза и клеточного метаболизма. Клиническая симптоматика выражается заторможенностью, адинамией, снижением количества выделенной мочи, полным парезом кишечника. Прогрессирование интоксикации приводит к нарушениям функции печени и почечной недостаточности.

Лечение гнойно-септических заболеваний в послеродовом периоде должно основываться на следующих общих принципах терапии: санация гнойного очага; резорбтивное использование антибактериальных препаратов; применение детоксикационных средств, устраняющих нарушения гомеостаза и улучшающих функции жизненно важных органов; назначение препаратов, стимулирующих иммунологическую реактивность организма. Для адекватной терапии следует учитывать особенности преморбитного фона, длительность существования и скорость развития патологического процесса, индивидуальную реакцию организма на проведение лечения, особенности течения беременности и родов.

Прежде всего необходимо удалить очаг гнойной инфекции, методы удаления могут быть различными: оперативное удаление пиосальпинкса, экстирпация или надвлагалищная ампутация матки, пункция заднего свода при пельвеоперитоните, ревизия и дренирование раны при нагноении послеоперационного шва.

Антибиотики являются важнейшим средством борьбы с послеродовыми осложнениями инфекционной этиологии. На практике в большинстве случаев приходится назначать лечение до получения антибиотикограммы, поэтому используют препараты с бактерицидной активностью и широким спектром антибактериального воздействия. При тяжелом течении процесса, неуточненном диагнозе, неизвестном возбудителе, смешанных инфекциях, при анаэробном характере возбудителя целесообразно сочетание нескольких препаратов. В этих случаях сочетают пенициллины, аминогликозиды, цефалоспорины I и II поколений с препаратами, действующими на анаэробы — метронидазол и его аналоги, линкозамиды. Все препараты, как правило, вводят внутримышечно или внутривенно.

При этом чаще используют следующие антибактериальные средства:

1. *Пенициллины*: бензилпенициллин по 1–2 млн ЕД 6 раз в сутки; или оксациллин по 1–2 г 6 раз в сутки; или ампициллин по 1–2 г 6 раз в сутки.

В сферу влияния бензилпенициллина и оксациллина попадают грамположительные и грамотрицательные кокки, клостридии. У ампициллина спектр действия шире, он также влияет на грамотрицательные палочки (эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы, протей, листерии, гемофильные палочки).

Подробнее об этих препаратах см. раздел 5.2.1.

2. *Аминогликозиды*: гентамицин по 80 мг 3 раза в сутки; или тобрамицин по 80 мг 3 раза в сутки; или сизомицин по 1 г 3 раза в сутки; или амикацин по 0,5 г 2–3 раза в сутки.

Названные аминогликозиды влияют на грамотрицательные палочки, включая псевдомонады, а также на стафилококки.

Препараты не подвергаются биотрансформации. Они почти полностью выводятся почками в неизменном виде. При почечной недостаточности требуется обязательная коррекция режима дозирования по клиренсу эндогенного креатинина, в противном случае возникает кумуляция аминогликозида и развиваются нежелательные эффекты (ототоксичность, нефротоксичность, нервно-мышечный блок с угнетением дыхания и др.).

Клиренс эндогенного креатинина ($Cl_{кр.}$) рассчитывают по уровню креатинина в плазме крови (см. главу 1).

После этого по специальным таблицам, номограммам (см. аннотацию к препарату) или с помощью формулы проводят коррекцию режима дозирования.

Поддерживающую дозу аминогликозидного антибиотика определяют по формуле:

$$\text{Доза поддерживающая} = \frac{\text{Доза рассчитанная} \cdot C_{\text{кр}} \text{ больного}}{C_{\text{кр}} \text{ в норме}}$$

Важно подчеркнуть, что аминогликозиды нельзя смешивать в одном шприце с другими препаратами, так как они выпадают в осадок. И еще, аминогликозиды нельзя назначать вместе с ото- и нефротоксичными препаратами, а также с препаратами магния, антидепрессантами и миорелаксантами.

3. *Цефалоспорины*: цефазолин=кефзол (препарат I поколения по 1 г 4–6 раз в сутки; или цефуроксим=кетоцеф (препарат II поколения) по 750 мг 3–4 раза в сутки.

В спектр действия цефалоспоринов I и II поколений попадают грамположительные кокки и палочки, нейссерии и грамотрицательные палочки (эшерихии, шигеллы, сальмонеллы, моракселлы, клебсиеллы, протей, персинии, бордетеллы, гемофильные палочки). Хотя спектр действия одинаковый, но противомикробная активность у препаратов разная. Так, к цефалоспоринам I поколения наибольшая чувствительность у грамположительной микрофлоры, к цефалоспоринам II поколения — у грамотрицательной микрофлоры.

Отличается и кинетика этих препаратов. Например, экскреция цефалоспоринов I поколения осуществляется почками за счет канальцевой секреции, поэтому больше опасность возникновения у больной нефротоксичности. Цефалоспорины же II поколения выводятся с помощью клубочковой фильтрации.

Применение цефалоспоринов часто сопровождается аллергическими реакциями: кожной сыпью, лихорадкой, эозинофилией. Существует опасность перекрестных аллергических реакций с другими бета-лактамами антибиотиками (пенициллинами, карбапенемами, монобактамами).

4. *Метронидазол* = *трихопол* (по 0,5 г 2–3 раза в сутки). Препарат влияет главным образом на анаэробные микроорганизмы (бактероиды, клостридии, пептококки, пептострептококки, фузобактерии) и простейшие (трихомонады, лямблии, кишечные амебы и лейшмании).

Препарат назначают внутривенно или внутрь. Биосвоение метронидазола из желудочно-кишечного тракта очень высокое (более 90%) и не зависит от приема пищи. Время возникновения максимальной концентрации в крови через 1–2 часа.

Связывание препарата с белками плазмы крови менее 20%. Он очень хорошо проникает во все ткани и жидкости организма, включая очаги воспаления и некроза, а также абсцессы.

Метронидазол биотрансформируется в печени с образованием гидроксильированных метаболитов, которые обладают такой же противомикробной активностью, как и сам препарат. Эти метаболиты подвергаются энтерогепатической циркуляции и тоже поступают в различные ткани, хотя и в меньшей степени.

Экскреция препарата осуществляется почками в неизменном (около 70%) и неизменном виде.

При применении метронидазола могут возникнуть диспепсические расстройства (тошнота, рвота, анорексия, появление металлического или горького вкуса во рту), аллергические реакции, полиурия и окрашивание мочи в красно-коричневый цвет.

Более серьезные осложнения возникают только при длительном (более 1 мес) приеме метронидазола. Это поражение ЦНС (атаксия, дизартрия, тремор, иногда даже судороги) и периферических нервов (чувствительность, онемение конечностей, явления парестезий); угнетение лейкопоэза; нарушение нормальной микрофлоры в кишечнике.

5. *Линкозамиды*: линкомицин (по 600 мг 3 раза в сутки) или клиндамицин (по 300 мг 3–4 раза в сутки).

Препараты влияют на грамотрицательные анаэробы (бактероиды) и гемофильные палочки, а также на грамположительные кокки.

У клиндамицина активность в отношении бактериоидов выше, чем у линкомицина.

Препараты хорошо проникают во все ткани и жидкости. Важная особенность — их легкое попадание в костную ткань и накопление в ней, а также хорошее проникновение в гной и мокроту.

Элиминация осуществляется на 80% печенью, причем препараты выводятся с желчью в неактивной форме. Почками выводится всего лишь 10–20% линкозамидов, но в активной форме. При снижении клиренса эндогенного креатинина меньше 20 мл/мин дозу данных антибиотиков надо уменьшать.

Линкозамиды — малотоксичные препараты. Однако при их кумуляции или неправильном применении они (особенно клиндамицин) могут вызвать ряд опасных осложнений: диспепсические явления, аллергические реакции, тромбофлебит, гепатотоксичность (желтуха, повышение трансаминазной активности в крови), гематотоксичность (нейтропения, тромбоцитопения, редко — агранулоцитоз), псевдомембранозный колит, нервно-мышечный блок с угнетением дыхания.

Итак, комбинация из 3–4 препаратов разных групп позволяет перекрыть возможный спектр микроорганизмов, вызвавших гнойно-септическое заболевание у роженицы, и повысить активность противомикробной терапии.

В последние годы появились высокоэффективные противомикробные средства с очень широким спектром действия. К ним относят: 1) комбинированные уреидопенициллины (*тазоцин*); 2) цефалоспорины III

(цефотаксим=клафоран, цефтриаксон=роцефин=лонгацеф) и IV (цефепим=максипим) поколений; 3) карбапенемы (тиенам, меропем); 4) фторхинолоны (офлоксацин=таривид). Один такой препарат заменяет комбинацию из 3–4 вышеназванных противомикробных средств. Их часто используют без сочетания с другими антибиотиками. Однако, если острое воспаление в малом тазу является следствием восходящей генитальной инфекции, вызванной хламидиями, их необходимо комбинировать с тетрациклинами, а лучше с макролидами (см. раздел 5.1).

1. Комбинированные уреидопенициллины — тазоцин (пиперациллин + тазобактам). Препарат вводят внутривенно медленно (в течение 30 мин по 4,5 г 3 раза в сутки).

Спектр действия тазоцина: грамположительные и грамотрицательные кокки и палочки, включая псевдомонады и анаэробы (кlostридии и бактеронды).

2. Цефалоспорины III и IV поколения: цефотаксим=клафоран (по 1–2 г 1–2 раза в сутки); или цефтриаксон=роцефин=лонгацеф (по 0,5–1 г 1–2 раза в сутки); или цефепим=максипим (по 2 г 2 раза в сутки).

Спектр действия: грамположительные и грамотрицательные палочки, включая анаэробы (кlostридии и бактеронды), псевдомонады, серрации, морганеллы, гемофильные палочки.

Цефепим дополнительно к вышеназванному спектру влияет на такие полирезистентные микроорганизмы, как цитобактер, энтеробактер, ацинетобактер.

У цефалоспоринов III и IV поколений очень высокая проникающая способность в различные ткани и жидкости организма; их редко надо вводить, что облегчает работу медперсонала и повышает качество жизни больной; наконец, важно, что при не очень

тяжелой почечной недостаточности они не требуют коррекции режима дозирования.

3. *Карбапенемы*: тиенам (по 0,75 г 2 раза в сутки внутримышечно), меронем (по 0,5–1 г 3 раза в сутки внутривенно).

У препаратов ультраширокий, самый большой спектр действия среди всех противомикробных средств.

Однако следует назвать микроорганизмы, у которых есть природная (первичная) резистентность к карбапенемам: хламидии, микоплазмы, коринебактерии, микобактерии туберкулеза, флавобактерии, особый штамм энтерококка (*Enterococcus faecium*), разновидности псевдомонад (*Ps. ceracia*, *Xanthomonas maltophilia*), метициллинрезистентные стафилококки и грибки.

Карбапенемы — высокоактивные антибиотики. Их средние терапевтические концентрации близки к минимальным подавляющим. Эти самые активные препараты в отношении грамположительной флоры и бактероидов; что касается грамотрицательной флоры, то они уступают только фторхинолонам (см. ниже).

Биоусвоение препаратов из мышцы составляет более 75%. С белками плазмы крови связывается всего 15–25% тиенама и 2% меронема. Поэтому после их введения в крови возникает высокая концентрация свободного препарата, готового проникать в ткани и оказывать действие.

Экскреция препаратов осуществляется главным образом в неизменном виде почками (тиенам — 50%, меронем — 70%) за счет клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При почечной недостаточности необходимо изменить режим дозирования при внутривенном введении, если $Cl_{кр} < 80$ мл/мин.; при внутримышечном, если $Cl_{кр} < 30$ мл/мин. Однако следует отметить, что карбапенемы можно вводить даже при

$Cl_{кр} < 5$ мл/мин, если у больного каждые 48 часов проводят гемодиализ.

Карбапенемы — малотоксичные препараты, у них большая широта терапевтического действия, но при их использовании могут возникнуть аллергические реакции, суперинфекция (кандидоз), нефротоксичность.

4. Фторхинолоны — офлоксацин=таривид (по 100–200 мг внутрь 2 раза в сутки).

Фторхинолоны — это препараты тоже ультраширокого действия, как и карбапенемы. Первичная (природная) устойчивость к этим лекарственным средствам выявлена только у бледной трепонемы, грибков, вирусов, простейших, метициллинрезистентных стафилококков.

Офлоксацин назначают внутрь, так как у него 100%-ое (!) биоусвоение. Но таблетки нельзя разламывать, разжевывать, запивать молоком или йогуртом и принимать одновременно вместе с антацидами, сукральфатом и препаратами железа, так как все это уменьшает всасывание препарата.

Время возникновения максимальной концентрации офлоксацина в крови через 1 час. Он очень хорошо проникает во все ткани и жидкости, а также внутрь клеток.

Офлоксацин почти полностью выводится из организма почками в неизменном виде. Поэтому при снижении клиренса эндогенного креатинина ниже 30 мл/мин необходимо уменьшить дозу препарата в 2–3 раза.

Нежелательные эффекты: диспепсические явления (тошнота, рвота, анорексия, диарея), аллергические реакции (сыпь, кожный зуд), фотосенсибилизация, головокружение, головная боль, бессонница, изменение настроения, дезориентация.

Продолжительность курса лечения при местном характере воспаления составляет не менее 6–7 суток; при тяжелом течении и генерализованном процессе — варьирует от 14 до 20 суток и более. При отсутствии эффекта от проводимой антибиотикотерапии в течение 3 суток показана смена препаратов с учетом данных антибиотикограммы. Для создания максимальной концентрации препарата в очаге поражения можно использовать внутрикостный и эндолимфатический пути введения препаратов. При длительном применении больших доз антибиотиков в связи с опасностью развития дисбактериоза (кандидоза) показано назначение препаратов, оказывающих противогрибковое действие: *леворина* или *нистатина*. Оба препарата назначают по 500 тыс. ЕД внутрь 3–4 раза в сутки в течение 10–14 дней.

После отмены антибактериальных препаратов переходят на применение противовоспалительных препаратов: *реопирина* (0,15 г внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней), *вольтарена* (0,005 г внутрь 2 раза в сутки в течение 6 дней) и др.

Возникновение и течение бактериальной инфекции у родильниц во многом определяется состоянием и изменением факторов клеточного и гуморального иммунитета, в связи с чем необходимо проведение иммунокорригирующей терапии.

С этой целью используют *лизозим* (по 100–150 мг внутримышечно в течение 5–7 дней), *тактивин* (по 100–150 мг подкожно в течение 5–7 дней), *тималин* (по 10–20 мг внутримышечно в течение 10–14 дней). При генерализации инфекции применяют *лейкоцитарную взвесь* (150–200 мг), гипериммунную *антистафилококковую плазму* (150–300 мл), *антистафилококковый гамма-глобулин* (по 5 мл внутримышечно через день, курс — 3–5 инъекций), *гамма-глобулин* или по-

лиглобулин (по 3 мл внутримышечно через день, курс 4–6 инъекций).

Для повышения неспецифической защиты организма от инфекции применяют растительные адаптогены: *элеутерококк* (по 15 капель 3 раза в сутки в течение 7 дней), *жень-шень* 20 капель 2 раза в сутки в течение 7 дней), *лимонник* (25 капель 2 раза в сутки в течение 7 дней).

В состав комплексного лечения включают также десенсибилизирующие, антигистаминные препараты (димедрол, супрастин, пипольфен, тавегил, дипразин) — см. раздел 5.3.1.

Для ускорения процессов регенерации и репарации послеоперационного шва на матке применяют *актовегин* (250 мл внутривенно в течение 5 дней) или *солкосерил* (по 2 мл 2 раза в сутки внутримышечно в течение 10 дней).

Особое место при лечении гнойно-септических послеродовых заболеваний занимают *инфузионно-трансфузионная терапия*, которая направлена на поддержание объема циркулирующей крови, устранение анемии, гипопротенемии, коррекцию нарушений водно-электролитного и кислотно-основного состояния гомеостаза.

Количество вводимой жидкости при условии сохраненной функции почек должно составлять 30 мл/кг массы тела за 24 часа, т. е. общее количество жидкости составляет 1–3 литра. При тяжелом перитоните, сепсисе объем жидкости увеличивают до 4–5 литров. В качестве инфузионных сред показано введение низкомолекулярных препаратов и средств со средней молекулярной массой декстранов (*реополиглюкина*, *полиглюкина*) в объеме 400–1000 мл.

Для ликвидации дисфункции белкового обмена используют белковые препараты из расчета 1–1,5 г нативного белка на 1 кг массы тела больной в сутки: 5,

10 или 20% раствор *альбумина* (200–500 мл), *плазму* (200–250 мл), *аминазол* (300 мл), *гидролизат казеина* (до 1000 мл), *аминопептид* (500 мл), *интролипид* (500 мл).

Введение *свежецитратной* и *свежесзамороженной* крови (в объеме 250–500 мл в сутки) и *эритроцитарной массы* (200–400 мл) устраняет анемию, гипоксию, способствует восстановлению гемодинамики и нормализации циркулирующей крови, стимулирует защитные силы организма. Из кристаллоидных растворов применяют 5, 10 или 20% раствор *глюкозы* в количестве 1000–1500 мл с *инсулином* (1 ЕД инсулина на 3–4 г сухого вещества глюкозы).

Для устранения расстройств водно-электролитного обмена показано введение раствора калия, количество которого регулируют в зависимости от его содержания в крови. При этом 10% раствор *калия хлорида* предварительно разводят во всем количестве вводимой в течение 1 суток жидкости. При почечной недостаточности в связи с опасностью развития гиперкалиемии вводят внутривенно 10–15 мл/сут 10% раствора *кальция хлорида* или *кальция глюконата*. *метаболический ацидоз* корректируют назначением 4% раствора *натрия гидрокарбоната* в дозе 400–800 мл/сут в зависимости от глубины его выраженности.

В качестве кровезаменителей и регуляторов водно-электролитного обмена могут быть использованы: изотонический раствор *натрия хлорида*, *раствор Рингер-Локка*, *раствор Дарроу*, готовые растворы «Трисоль», «Хлосоль» и др.

В последние годы появились новые коллоидные растворы: *плазмостерил* — 6% гидроксиэтиловый крахмал в изотоническом растворе натрия хлорида с электролитами; *НАЕ* — стерильный 3-, 6- или 10% раствор с низким содержанием натрия хлорида — это раствор

среднемолекулярного гидроксиэтилового крахмала; *лонгастерил* — высокомолекулярный полимеризат глюкозы.

При снижении диуреза в комплексе лечебных мероприятий включают форсированный диурез: 10% раствором *маннита* в дозе от 200 до 1000 мл/сут; с этой же целью возможно использование *лазикса* (20 мг), *эуфиллина* (10 мл 2,4% раствора внутривенно). В связи со снижением глюкокортикоидной функции коры надпочечников показано назначение преднизолона. При длительном, тяжелом течении локальных форм инфекции доза *преднизолона* составляет 60–80 мг в течение 3 суток, затем ее снижают.

В качестве профилактики тромбоэмболических нарушений вводят дезагреганты — *курантил*=*дипиридамол* (0,025 г внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней), *эскузан* (20 капель внутрь 3 раза в сутки в течение 2-х недель), *трентал* (0,2 г внутрь 3 раза в сутки в течение 7–14 дней).

В настоящее время большую роль в лечении эндометрита после кесарева сечения играют также методы местной терапии, к которым относят: длительное проточное промывание матки растворами антисептиков; кюретаж; вакуум-аспирация содержимого матки; введение в полость матки лекарственных препаратов и другие.

Глава 6

ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

6.1. ЛЕЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ

За последние годы отмечается значительный рост частоты заболеваний, передающихся половым путем. Кроме сифилиса и гонореи, в настоящее время увеличился рост таких инфекций, как хламидиоз, микоплазмоз, чаще стали встречаться вирусные, протозойные и другие инфекции. По данным отечественной литературы, воспалительные процессы внутренних половых органов составляют 60–65% в структуре гинекологической заболеваемости, причем у 4–15% женщин диагностируют гнойные воспалительные заболевания маточных труб и яичников.

Факторы риска развития инфекции внутренних половых органов весьма разнообразны: низкий образовательный и культурный уровень, социальная неустроенность (незамужние женщины), раннее начало половой жизни, наличие более одного партнера в течение шести месяцев, половые сношения во время менструации, использование внутриматочных контрацептивов, анатомо-физиологические особенности женских половых органов, соматические заболевания (сахарный диабет, анемия, цистит, пиелонефрит), острые и хронические воспалительные заболевания гениталий, чревосечение в анамнезе, лечебно-диагностические внут-

риматочные вмешательства, длительная антибиотикотерапия.

Этиология. В настоящее время гнойные воспалительные заболевания придатков матки относят к смешанным полимикробным инфекциям, важнейшими возбудителями которых, по данным ВОЗ, являются ассоциации анаэробно-аэробных микроорганизмов (25–60%), гонококки (25–50%), хламидии (25–30%), микоплазмы (до 15%). При воспалительных заболеваниях придатков матки наиболее часто (80–85%) выделяют облигатные анаэробные микроорганизмы, в частности бактероиды, реже (33–69%) — факультативные анаэробные бактерии, которые, как правило, сочетаются с грамположительными (энтерококки) и грамотрицательными (кишечные и синегнойные палочки) аэробами. Важную роль в возникновении гнойного процесса в придатках матки играют грамположительные и грамотрицательные аэробы. Частота их обнаружения у больных с острым сальпингитом колеблется от 5 до 66,6%. Одним из наиболее распространенных факультативных аэробных возбудителей гнойного сальпингита является гонококк: заболеваемость острой восходящей гонореей в настоящее время составляет не менее 40% от всех инфекционных заболеваний половых органов женщины. В последние годы накоплены убедительные данные о возрастающей роли хламидий в возникновении урогенитальной инфекции. Так, роль хламидий доказана в развитии хронических уретритов, цервицитов, сальпингитов; частота обнаружения хламидий в маточных трубах и перитонеальном экссудате больных острым сальпингитом колеблется от 0% до 71,7%. Уточняется значение микоплазм в генезе воспалительных процессов придатков матки. Частота микоплазменной инфекции достигает 10–15% и проявляется картиной острого серозного сальпингита или аднексита. Продукты рас-

нада липидных компонентов мембраны микоплазм, помимо локального воздействия, оказывают общетоксическое влияние на макроорганизм, что проявляется типичной картиной острого воспаления. Таким образом, этиологическая структура воспалительных заболеваний придатков матки весьма многообразна, и согласно современным представлениям важнейшее место в ней занимают ассоциации аэробных и анаэробных микроорганизмов, многих из которых относят к нормальной микрофлоре влагалища и канала шейки матки.

Патогенез. Выделяют четыре основных патогенетических механизма инфицирования придатков матки. Наиболее часто распространение патогенных или условно-патогенных микроорганизмов происходит интраканаликулярным (восходящим) путем: через канал шейки матки по поверхности эндометрия на маточные трубы и яичники. Инфекция может также распространяться через систему регионарных или магистральных кровеносных и лимфатических сосудов, а также при непосредственном контакте воспалительно измененных органов брюшной полости с придатками матки. В результате воспалительного процесса в очаге поражения возникает расстройство кровообращения, проявляющееся в кратковременном сужении артерий с последующим расширением венул, капилляров, застоем крови и лимфообращения, а также явлениями стаза.

Следствием длительной вазодилатации является венозный застой и инфильтрация тканей лейкоцитами, нарушение реологических свойств крови. В лимфатических микрососудах развивается лимфостаз и образуются микротромбы. Накопление в очаге воспаления продуктов нарушенного обмена ведет к гиперосмии и ацидозу, в результате чего возникает раздражение нервных окончаний, что клинически проявляется болевым синдромом.

Согласно Международной классификации, выделяют следующие нозологические формы воспалительных процессов в маточных трубах и яичниках:

614. Острый сальпингит и оофорит

614.1. Хронический сальпингит и оофорит. Гидро-сальпинкс

614.2. Сальпингит и оофорит, не уточненные как острые, подострые и хронические

Абсцесс (маточной трубы, яичника, tuboовариальный)

Оофорит

Пиосальпинкс

Сальпингит

Воспаление придатков матки (аднекстумор)

Клиника. Клиническая картина воспалительных заболеваний придатков матки полиморфна и складывается из нескольких основных симптомов. Наиболее характерным и самым частым клиническим проявлением является тазовая боль. У большинства пациенток боль локализуется в пахово-подвздошной области, преимущественно справа или слева от средней линии живота. Вторым по частоте симптомом называют повышение температуры тела, степень которого зависит от интенсивности и распространенности воспалительного процесса. Гипертермия обычно сопровождается учащением сердечных сокращений. Помимо тахикардии, лихорадка, обусловленная гнойными воспалительными заболеваниями придатков матки, сочетается с другими клиническими проявлениями общей интоксикации, такими, как слабость, недомогание, раздражительность, отсутствие аппетита, бессонница, усиленное потоотделение, озноб. У 2/3 больных указанные симптомы сочетаются с нарушениями секреторной функции половой системы (бели). Расстройство менструальной функции, чаще по типу мено- и метрорагии,

наблюдают практически у каждой пятой больной с гнойной инфекцией половых органов. Нарушение функции кишечника встречается у 12,7–20,1% больных, при этом выраженные изменения наблюдают в слепой кишке, аппендиксе, в области ректосигмоидального угла. У 1/3 больных воспалительными заболеваниями половых органов поражается мочевыводящая система, в патологический процесс наиболее часто вовлекается мочевой пузырь, нарушенная функция которого проявляется учащенным и болезненным мочеиспусканием.

Лечение воспалительных заболеваний придатков матки включает консервативные и хирургические методы. В данном разделе мы коснемся вопросов только консервативной терапии. В клинической практике используют большое количество противомикробных средств, различающихся по химическому составу, механизму и спектру действия. Выбор лекарственного средства определяется результатом микробиологического исследования и определения чувствительности выделенного микроорганизма или микроорганизмов к конкретному антибиотику. При невозможности идентифицировать возбудителей заболевания назначают один из антибиотиков широкого спектра действия, а чаще — комбинацию из нескольких противoinфекционных средств. На начальных этапах лечения оптимальным является парентеральный путь введения антибактериальных препаратов. Наиболее часто используют их внутривенную инфузию, с помощью которой в течение короткого промежутка времени удается достичь высокой концентрации антибиотика в очаге воспаления, быстро купировать острые проявления заболевания.

Монотерапия смешанных инфекций не всегда достаточно эффективна, поэтому следует отдавать предпочтение комбинированному использованию двух и

более антибактериальных препаратов синергического действия.

Существуют клинические схемы лечения, достоинством которых следует считать: расширение спектра антибактериальной активности препаратов, взаимное потенцирование действия антибиотиков различных групп, преодоление риска лекарственной устойчивости микроорганизмов, снижение частоты побочных реакций.

Схема № 1

Пиперациллин 200 мг каждые 8 часов внутривенно.

Гентамицин 80 мг каждые 8 часов внутримышечно.

Метронидазол 0,5 г каждые 8 часов внутривенно.

Пиперациллин оказывает наиболее значимое влияние на псевдомонады, кишечные палочки, энтерококки и бактероиды. В спектр же действия гентамицина попадают псевдомонады и кишечные палочки, а метронидазола — бактероиды и другие анаэробы.

Следует отметить, что пиперациллин оказывает слабое влияние на гонококки, а другие названные препараты вообще на них не действуют. Поэтому при гонококковой природе воспаления придатков матки в схему лечения вместо одного из препаратов обязательно включают бензилпенициллин, цефазолин или цефокситин.

Схема № 2

Клиндамицин 600–900 мг каждые 8 часов внутривенно.

Гентамицин 80 мг каждые 8 часов внутривенно или внутримышечно.

В этой схеме гентамицин включен в качестве препарата, влияющего на псевдомонады и кишечные палочки, а клиндамицин — высокоактивный препарат в отношении бактероидов. Кроме того, клиндамицин влияет на гонококки.

При специфической этиологии воспалительного процесса, вызванного хламидиями и/или микоплазмами, в схемы лечения необходимо включать доксициклин (100 мг каждые 8 часов внутривенно) или ровамицин (1,5 млн МЕ каждые 8 часов внутривенно).

Подробно о наиболее важных параметрах клинико-фармакологической характеристики антибиотиков см. в главе 5.

Помимо описанных выше комбинаций антибиотиков, существуют и другие. В практической деятельности нередко приходится «вслепую» комбинировать различные противомикробные препараты, однако следует помнить, что при составлении схем антибиотикотерапии, как правило, нужно использовать либо два бактериостатических, либо два бактерицидных средства во избежание проявления их антагонизма.

В комплексное лечение воспалительных заболеваний придатков матки входит инфузионно-трансфузионная детоксикационная терапия, проводимая с использованием кровезаменителей и растворов со сбалансированным ионным составом, которые вводят под мониторным контролем за показателями коллоидно-осмотического состояния. При гнойных воспалительных заболеваниях придатков матки инфузионную терапию начинают с введения коллоидных растворов (*полиглюкин, реополиглюкин, альбумин, гемодез, желатиноль* и др.). Эти плазмозаменители снижают вязкость крови, способствуют восстановлению кровотока в капиллярах, тормозят агрегацию форменных элементов в крови, обеспечивают детоксикационный и диуретический эффект.

Второй обязательной составной частью инфузионной терапии являются простые и сложные солевые растворы, введение которых необходимо для нормализации водно-электролитного баланса. К достоинствам кристаллоидных изотонических растворов следует отнести: способность ликвидировать дефицит внеклеточ-

ной жидкости, физиологичность, возможность срочного применения без предварительных проб, экономичность и доступность. Наибольшее распространение получили следующие растворы: *Рингера*, *Рингера-Локка*, *хлосоль*, *дисоль*, *трисоль*, *йоностерил*, *раствор Дарроу*, *натрия хлорид* и *калия хлорид*. Общий объем инфузионной терапии при гнойных воспалительных заболеваниях придатков матки составляет 1,5–3 л в сутки при соотношении коллоидных и кристаллоидных растворов 2:1. Большие количества жидкости вводят на фоне форсированного диуреза (20 мг лазикса в сочетании со спазмолитиками после введения каждого литра жидкости).

Важным компонентом лечения воспалительных заболеваний придатков матки является проведение иммуномодулирующей терапии. Наиболее часто применяют комбинированную иммунокорректирующую терапию, при которой последовательно или одновременно применяют несколько модуляторов, обладающих различными механизмами действия. Показания к комбинированному применению иммуномодуляторов являются: хроническое течение основного патологического процесса, частые рецидивы, сопутствующие осложнения, выраженный синдром интоксикации, безуспешная терапия одним иммунокорректирующим препаратом. Наиболее часто используют следующие препараты: *нуклеинат натрия* (0,8–1,5 г в сутки внутрь в течение 10–20 дней), *тималин* (5–20 мг в сутки в течение 5–10 суток внутримышечно), *тактивин* (100 мг в сутки в течение 5–7 дней подкожно), *тимоптин* (100 мг один раз в 4 дня, всего 5 инъекций подкожно).

Натрия нуклеинат — это натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемая из дрожжей. Препарат обладает широким спектром биологической активности: стимулирует лейкопоэз, способствует ускорению процессов регенерации, повышает фагоцитоз, усиливает миграцию и кооперацию Т- и В-лимфоцитов, активи-

рует факторы неспецифической резистентности организма.

Тимические факторы (тималин, тактивин, тимоптин) представляют собой комплексы полипептидных фракций, выделенных из вилочковой железы крупного рогатого скота и имитирующих эффекты тимопоэтинов (гормонов тимуса). Главное в их действии — дифференцировка и стимуляция Т-лимфоцитов. При их использовании могут возникнуть аллергические реакции; редко — молниеносный сепсис (парадоксальная реакция).

Как уже говорилось, ведущими симптомами воспаления придатков матки являются боль и гипертермия. Поэтому в комплексную терапию заболевания включают нестероидные противовоспалительные препараты: *ацетилсалициловую кислоту* (по 5 г внутрь 3 раза в сутки в течение 3–5 дней), *напроксен* (по 0,25 г внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней) или *пироксикам* (по 10 мг внутрь 3–4 раза в сутки в течение 7–10 дней).

Необходимо помнить, что нестероидные противовоспалительные средства нельзя комбинировать с петлевыми мочегонными средствами (фуросемидом=лазиксом, этакриновой кислотой=урегитом и др.), так как уменьшаются эффекты последних. Кроме того, нестероидные противовоспалительные препараты уменьшают почечный клиренс пиперациллина и гентамицина, приводя к их кумуляции и к отравлению этими веществами. Поэтому необходима коррекция их режима дозирования.

Нестероидные противовоспалительные средства оказывают противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действия за счет ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), фермента, участвующего в образовании из арахидоновой кислоты провоспалительных простагландинов, потенцирующих активность медиаторов воспаления — гистамина, серотонина, бради-

кинина. Но одновременно эти препараты блокируют и ЦОГ-1 — энзим, постоянно присутствующий в клетках различных органов и регулирующий продукцию простагландинов, участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток, а именно в синтезе тромбоксана A_2 тромбоцитами, простагландинов — эндотелиальными клетками и клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, простагландина E_2 и простагландинов клетками почек и др. Поэтому при использовании этих средств может возникнуть повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, «аспиринная» астма, отеки и т. п. В настоящее время появились новые препараты, избирательно блокирующие только ЦОГ-2. Это *целекоксиб (целебрекс)*, *нимесулид (месулид)*, *мелоксикам (мовалис)*, которые практически не вызывают характерных для данной группы препаратов нежелательных эффектов, что имеет крайне важное значение для определенных групп больных (пациенты с сопутствующей язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астмой, почечной недостаточностью и т. п.).

Эффективность комплексной противовоспалительной терапии как самостоятельного метода лечения наиболее высока в тех случаях, при которых морфологические изменения носят обратимый характер. Прогностическими факторами, определяющими адекватность консервативного лечения, являются динамика лихорадки, перитонеальных симптомов и показателей крови, отражающих острую фазу воспаления. Положительный ответ на антибактериальную терапию в течение 24–48 часов от начала внутривенного введения препаратов служит основанием для ее продолжения.

Отсутствие эффекта от консервативной терапии или недостаточная его выраженность является показанием к применению одного из методов хирургического лечения.

6.2. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

К дисфункциональным маточным кровотечениям относят кровотечения, обусловленные нарушением регуляции менструального цикла и не связанные с заболеваниями репродуктивной и других систем организма. В зависимости от времени возникновения различают ювенильные кровотечения, дисфункциональные маточные кровотечения репродуктивного возраста и кровотечения пременопаузального возраста. Механизм их возникновения имеет много общих черт, однако клиника и особенности лечения имеют существенные различия.

6.2.1. Ювенильные маточные кровотечения

Эта патология встречается у девочек в 10% наблюдений в период полового созревания и характеризуется ациклическостью. В основе патогенеза этого состояния лежит нарушение становления циклического (цирхорального) выделения гонадотропинрилизинг гормона (ГРГ), что приводит к расстройству такого же циклического образования гонадотропинов и гормонов яичников, и как результат — к ановуляции. Ановуляция в ювенильном возрасте происходит не в результате персистенции фолликула, а вследствие его атрезии. При этом нарушается стероидогенез в яичниках, продукция эстрогенов имеет монотонный, длительный характер, а прогестерон образуется в очень незначительном количестве, что не приводит к секреторной трансформации эндометрия, который гиперплазируется и претерпевает железисто-кистозные изменения. Маточные кровотечения возникают вследствие чрезмерного полнокровия, нарушения кровотока, развития участков некроза и отторжения эндометрия.

Клиника ювенильных кровотечений характеризуется ациклическими кровянистыми выделениями из матки, приводящими к анемизации больной.

Подобный ациклический характер кровотечений может начаться с менархе или через 4–6 месяцев после установления регулярных менструаций.

Интервал между кровотечениями колеблется от двух недель до нескольких месяцев, а их продолжительность составляет от 1 года до 3–4 лет. Ювенильным кровотечениям нередко предшествуют различные инфекционные заболевания, психические травмы или эмоциональные перегрузки. Клиническая картина ювенильных кровотечений во многом зависит от величины кровопотери. При значительном кровотечении, имеющим регулярный характер, возникают слабость, утомляемость, бледность кожных покровов, отсутствие аппетита, тахикардия, нарушаются реологические свойства крови и в ряде случаев может развиваться ДВС-синдром.

Лечение дисфункциональных кровотечений в ювенильном возрасте должно быть направлено на остановку кровотечения и регуляцию менструального цикла. Остановить кровотечение можно хирургическим путем (выскабливание полости матки) или использованием гормональных препаратов. Для гормонального гемостаза используют как эстрогены, так и гестагены.

При применении эстрогенсодержащих препаратов тормозится выделение гипофизом фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и усиливается выделение лютеинизирующего гормона (ЛГ), что способствует увеличению продукции прогестерона и вызывает секреторную трансформацию эндометрия. С этой целью используют 0,1% раствор *эстродиола пропионата* по 1 мл внутримышечно каждые 3–4 часа или эстрон (фолликулин) по 10–20 тыс. ЕД внутримышечно с аналогичными интервалами или *этинилэстрадиол (микрофоллин)* внутрь по 0,1–0,2 мг/сут. Эстрогены повышают свертываемость крови за счет увеличения

в крови содержания IIa, VIIa, IXa, Xa факторов и плазминогена, а также за счет уменьшения уровня антитромбина III. В случае необоснованного завышения дозы эстрогенов велика опасность возникновения тромбозов. Снижение интенсивности кровотечения обычно наблюдают в пределах первых 24 часов от начала введения гормональных препаратов с последующей остановкой кровотечения. В зависимости от характера ответной реакции дозу эстрогенов медленно снижают на фоне общеукрепляющего и противоанемического лечения, после чего прибегают к назначению гестагенных препаратов (прогестерона и др.) в течение 6–8 дней для получения менструальноподобной реакции. Секреторная трансформация слизистой оболочки эндометрия, наступающая под действием гестагенов, способствует более физиологическому процессу отторжения эндометрия после прекращения введения эстрогенов. Однако чрезмерное дозирование гестагенов приводит к обильному кровотечению «отмены», что крайне нежелательно у данной категории больных.

С целью гормонального гемостаза в настоящее время у девочек при обильных ациклических маточных кровотечениях используют комбинированные эстроген-гестагенные препараты, содержащие эстрадиол в дозе 0,03–0,05 мг (*регивидон, овидон, марвелон, минисистон* и др.). Препараты назначают по 1 таблетке 3–4 раза в день, постепенно дозу снижают до 2–3, а затем до 1–2 таблеток в день; в дальнейшем препарат применяют в течение 15–20 дней. После окончания приема появляется менструальноподобное кровотечение.

Для стимуляции сокращений матки и повышения свертываемости крови показано использование 10% раствора *хлористого кальция* (внутривенно или внутрь) и *окситоцина* (1 мл, внутримышечно).

После остановки кровотечения необходимо провести профилактику рецидивов кровотечения. У девушек с частыми ювенильными кровотечениями и гиперпла-

тическими процессами в эндометрии следует проводить гормональную профилактику рецидивов. Для этого назначают вышеназванные эстроген-гестагенные препараты с 16 по 25 день сформированного цикла в течение 3–4 месяцев. Можно использовать чистые гестагены: *дюфастон* по 10 мг внутрь 2 раза в сутки с 11 по 25 день цикла, *норколут* по 5 мг внутрь с 16 по 25 день цикла или 12,5% раствор *17-оксипрогестеронкапроната* (17-ОПК) в дозе 125 мг (1 мл внутримышечно), с 17 по 21 день цикла в течение 3–4 месяцев.

Для профилактики рецидивов кровотечения также целесообразно использовать немедикаментозные методы, такие как иглорефлексотерапия, электропунктура, лазеропунктура. При этом воздействуют на те же точки, что и для стимуляции овуляции, а во вторую фазу цикла — на точки, поддерживающие функцию желтого тела.

Гормональное лечение сочетают с общеуспокаивающей терапией, направленной на снятие у больной отрицательных эмоций, создание физического и психического покоя. При этом широко используют физиотерапевтические методы воздействия: электрофорез с бромом и кальцием в виде воротника по Щербаку, а также электрофорез новокаина на область верхних шейных симпатических ганглиев.

Антианемическая терапия является важнейшим компонентом лечения ювенильных кровотечений. Она включает переливание крови и ее компонентов; вливание реополиглюкина из расчета 8–10 мл/кг с целью восстановления реологических и коагуляционных свойств крови; внутримышечные инъекции 1% раствора АТФ по 2 мл ежедневно в течение 10 дней; использование препаратов железа внутрь (*ферковен*, *ферроплекс*, *конферон*) и парентерально (*феррум лек*). О препаратах железа подробно см. в разделе 5.2.3.

Антианемическим действием обладают и многие витаминпрепараты: *цианокобаламин* (по 200 мкг внут-

римышечно 1 раз в день), *фолиевая кислота* (по 0,001 г внутрь 2–3 раза в день), *пиридоксин* (по 0,005 г внутрь 3 раза в день или по 1 мл 5% раствора внутримышечно 1 раз в день), *аскорбиновая кислота* (по 1 мл 5% раствора внутримышечно 1 раз в день).

Правильная и своевременная терапия и профилактика рецидивов ювенильных кровотечений способствуют становлению нормальной циклической функции всех отделов репродуктивной системы и являются действенной профилактикой бесплодия и невынашивания беременности.

6.2.2. Дисфункциональные маточные кровотечения репродуктивного возраста

Они проявляются ациклическими кровотечениями после периода задержки менструации от 1,5 до 6 месяцев. В репродуктивном периоде эта патология встречается реже, чем в пубертатном, поскольку репродуктивная система завершила свое морфологическое и функциональное развитие.

Этиологией нарушения циклической функции гипофизарно-яичниковой системы, конечным результатом которой является ановуляция, могут быть: нейроэндокринные заболевания, эмоциональные и психические стрессы, инфекции, интоксикации, прием некоторых лекарственных препаратов.

В патогенезе развития дисфункциональных маточных кровотечений репродуктивного возраста основное значение придают персистенции фолликулов с избыточной продукцией эстрогенов. При этом овуляция не происходит, не образуется желтое тело, возникает прогестерондефицитное состояние, резко увеличивается содержание в крови эстрогенов, под влиянием которых наступают гиперпластические изменения в эндометрии (железисто-кистозная гиперплазия). При рецидивирующей ановуляции в сочетании с гиперэстрогенией воз-

никает повышенный риск развития аденоматоза и атипических изменений в гиперплазированной эндометрии. Источником кровотечения являются участки гиперплазированного эндометрия с очагами некроза, возникающими вследствие расширения сосудов, тромбоза и геморрагий.

Клиническая картина характеризуется ациклическими кровотечениями, возникающими обычно после задержки очередной менструации на 1–2–3 месяца и более. Длительность кровотечения и степень кровопотери определяет жалобы больных на слабость, головную боль, утомляемость, снижение артериального давления, тахикардию.

Лечение дисфункциональных маточных кровотечений в репродуктивном возрасте должно начинаться с отдельного диагностического выскабливания цервикального канала и полости матки, ибо тактика ведения подобных больных зависит от результатов гистологического исследования. При выявленной железисто-кислотной гиперплазии эндометрия и неполноценной лютеиновой фазы терапия направлена на стимуляцию овуляции. Для этого могут быть использованы эстроген-гестагенные препараты (*нон-овлон, регивидон, овидон* и др.), которые применяют в циклическом режиме с 5 по 25 день цикла в течение 3 месяцев в целях стимуляции функции гипофиза по типу ребаунд-феномена.

С этой же целью применяют антиэстрогенный препарат — *кломифен* в дозе 50 мг в течение 3 циклов, с 5 по 9 день, при отсутствии эффекта дозу кломифена увеличивают до 100 мг. При недостаточной функции желтого тела также используют гестагены (*норколут, 17-ОПК*).

В качестве инфузионных средств применяют плазмозаменители — *полиглюкин, реополиглюкин, гемодез, желатиноль, дисоль, трисоль*. При значительных кровопотерях производят вливание крови и ее компонен-

тов. Учитывая железодефицитный характер постгеморрагической анемии, показано применение препаратов железа внутрь или парентерально, а также витаминов (В_с, В₆, С, В₁₂).

При рецидивирующей железисто-кистозной гиперплазии эндометрия надо повторно попытаться выяснить причину патологии. В подавляющем большинстве случаев лечение гормональными препаратами может быть продолжено лишь после полного выяснения этиологии патологического процесса и характера структурных изменений в эндометрии.

При продолжающихся рецидивах кровотечений и отсутствии эффекта от гормональной терапии показано оперативное лечение.

6.2.3. Маточные кровотечения в пременопаузальном возрасте

Они являются наиболее частой гинекологической патологией у женщин в возрасте 45–55 лет. Традиционно их называют климактерическими и объясняют угасанием циклической функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Патогенез климактерических кровотечений связан с расстройством циклического выделения гонадотропинрилизинг-гормонов и гонадотропинов, что нарушает процесс созревания фолликулов и их гормональную функцию. Возникает лютеиновая недостаточность с неполноценностью желтого тела, переходящая в ановуляторную дисфункцию. Формируется относительная гиперэстрогемия, стимулирующая процессы пролиферации и нарушающая секреторную трансформацию слизистой оболочки матки. Кровотечение возникает в результате частичного отторжения эндометрия из-за нарушения его питания, возникновения застойного полнокровия и очагов некроза, а также железисто-кистоз-

ной гиперплазии, железистых полипов и аденоматозной гиперплазии.

Лечение климактерических кровотечений должно начинаться с выяснения причины маточного кровотечения. С этой целью необходимо произвести раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и полости матки, не забывая о том, что кровотечение в пременопаузальном периоде является одним из первых клинических симптомов аденокарциномы эндометрия, а также аденоматозной и/или атипической гиперплазии. Железисто-кистозная гиперплазия эндометрия в этом возрасте имеет склонность в 1,5–40% случаев перейти в атипическую форму и аденокарциному, причем риск возникновения новообразований усиливается при наличии ожирения.

Существуют абсолютные и относительные показатели к оперативному лечению, но вместе с тем четко определены критерии консервативной терапии. Консервативное лечение допустимо при гиперпластических процессах эндометрия и при отсутствии другой гинекологической и экстрагенитальной патологии, а также при сочетании с небольшими интрамуральными и субсерозными узлами и диффузной формой аденомиоза I степени. Для лечения маточных кровотечений в пременопаузальном возрасте и предупреждении их рецидивов после выскабливания наиболее широкое применение нашли гестагены, при использовании которых в гиперплазированном эндометрии происходят: торможение пролиферативной активности, секреторная трансформация и атрофические изменения железистого эпителия и стромы. Женщинам до 48 лет при железисто-кистозной гиперплазии назначают 17-ОПК по 125–250 мг внутрь на 14, 17 и 21 день после выскабливания и затем продолжают ту же терапию в течение 4–6 месяцев. Иногда используют *норколут* по 5–10 мг внутрь с 16 по 25 день цикла также в течение 4–6

месяцев. Женщинам старше 48 лет, особенно при рецидивирующей гиперплазии эндометрия, применяют терапию, направленную на подавление менструальной функции: назначают 17-ОПК по 250 мг внутрь в непрерывном режиме 2 раза в неделю в течение 6 месяцев.

При длительном применении гестагенов существенно увеличивается опасность возникновения нежелательных эффектов, характерных для этих препаратов: прибавка в весе, акне, крапивница, себорея, гирсутизм, психическая депрессия, изменение либидо, артериальная гипертензия, рвота, тошнота, провокация открытых форм диабета и др.

В последние годы для лечения климактерических кровотечений применяют *даназол* и *гестринол*, которые являются антиэстрогенами. Они тормозят выделение гонадотропинов гипофизом, что приводит к подавлению синтеза стероидов в яичниках и гипоплазии (или даже атрофии) эндометрия. Эти препараты применяют в непрерывном режиме: *даназол* в дозе 400 мг внутрь ежедневно, а *гестринол* — 2,5 мг внутрь 2 раза в неделю в течение 4–6 месяцев.

Андрогены назначают женщинам только в возрасте старше 50 лет, у которых в соскобе эндометрия выявлены гипопластические или атрофические изменения эндометрия. Терапия андрогенами направлена на подавление менструальной функции. С этой целью применяют *омнандрен=сустанол*, *тестэнат*. Эти препараты обладают пролонгированным действием, вводят их внутримышечно в объеме 1 мл 1 раз в месяц в течение 3–4 месяцев. При этом может возникнуть вирилизация (гирсутизм, угревая сыпь, низкий голос, увеличение клитора, атрофия молочных желез), могут появиться отеки и повыситься артериальное давление, иногда отмечают нарушения функции печени.

Лечение климактерических кровотечений, помимо гормональных препаратов, должно включать антианемические, кровоостанавливающие и утеротонические препараты. Обязательной также является коррекция обменно-эндокринных нарушений, прежде всего ожирения, гипергликемии и артериальной гипертензии.

6.3. ЛЕЧЕНИЕ МИОМЫ МАТКИ

Миома матки — доброкачественная опухоль, состоящая из мышечных и соединительнотканых элементов. Частота выявления миомы матки зависит от возраста женщины и колеблется от 5 до 27%.

Миома матки относительно редко встречается у женщин 20–30 лет, однако риск заболевания существенно возрастает после 35–40 лет. Установлена значительная отягощенность преморбитного фона и статуса многих больных экстрагенитальными и гинекологическими заболеваниями, а у некоторых обнаружена генетическая предрасположенность к развитию миомы.

Этиопатогенез. Миому матки относят к группе мезенхимальных опухолей. Установлено, что развитие миомы происходит из так называемых зон роста, расположенных обычно вокруг тонкостенного сосуда. На основе гистохимических характеристик выделяют «активные» и «малоактивные» зоны роста. Последние гистохимически не отличаются от миометрия вне узлов опухоли, тогда как мышечные клетки активных зон роста содержат больше гликогена и рибонуклеопротеидов и имеют более высокую дегидрогеназную активность. Описанные активные зоны роста и являются источниками развития миомы матки. Одно из центральных мест в проблеме развития миомы матки занимает вопрос об особенностях гормонального статуса и функционального состояния репродуктивной систе-

мы в ходе развития заболевания. Показано, что у 2/3 больных гормональные параметры менструального цикла не отличаются от соответствующих нормативных показателей. У части больных отмечены изменения ритма секреции эстрогенов при нормальном абсолютном их содержании. Ряд исследователей выявили разную степень изменений содержания эстрогенов в плазме периферической крови с тенденцией к гиперэстрогении. В последние годы было обнаружено, что содержание эстрадиола и прогестерона в сосудах матки выше, чем в других отделах сосудистой системы. Этот феномен был назван локальной гипергормонемией и лег в основу предположения о связи высокой концентрации половых гормонов с процессами физиологической (беременность) или патологической (миома) гипертрофии миометрия.

В настоящее время доказано, что в патогенезе миомы матки важную роль играет концентрация рецепторов, чувствительных к половым гормонам, которые находятся непосредственно в ткани опухоли. Так, установлено, что содержание рецепторов эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в миоматозной ткани выше, чем в неизменной ткани миометрия. Обнаружено, что определенную роль в развитии заболевания играют нарушения водно-электролитного баланса, белкового равновесия, иммунного гомеостаза, обмена железа и пр. в сочетании с нарушениями функционального состояния центральной нервной системы. Таким образом, можно сделать вывод, что развитие миомы матки характеризуется многообразием факторов этиопатогенеза и системных нарушений.

Клиника миомы матки включает кровотечение, боли, наличие белей, нарушение функции соседних органов и часто бесплодие. В процессе роста опухоли к этим симптомам могут присоединяться проявления воспалительных и дегенеративных изменений. Клиника заболевания во многом зависит от локализации миомы

и ее величины. В ряде случаев миома себя не проявляет и становится находкой при чревосечении, лапароскопии или аутопсии. При формировании подбрюшинных узлов (субсерозная форма) не меняются сократительная функция миометрия и характер менструального кровотечения. Возникновение болей может быть связано с сопутствующими воспалительными процессами, с перекрутом ножки узла опухоли или перерастяжением брюшины при ее росте. При определенной локализации миомы иногда возникают нарушения мочеиспускания, что связано с давлением опухоли на мочевой пузырь. В ряде случаев осложнение миомы связано с разрывом кровеносного сосуда или нарушением питания миоматозного узла.

Подслизистая или субмукозная миома имеет свои клинические признаки, важнейшим из которых является маточное кровотечение. Оно обусловлено увеличением менструирующей поверхности, неполноценным сокращением мышц матки, деформацией полости матки. В редких случаях субсерозный узел, имея «ножку», начинает «рождаться» из полости матки, вызывая тем самым схваткообразные боли, сочетающиеся с кровотечением.

Нарушение менструальной функции при миоме матки начинается с менорагии (циклических кровотечений), переходящих в метрорагии (ациклические кровотечения). Причины кровотечений при миоме матки многообразны: изменение (уменьшение) сократительной способности матки, увеличение площади эндометрия до 225 см^2 , изъязвление поверхности эндометрия или хронический эндометрит.

У каждой третьей женщины симптомами миомы матки являются болевые ощущения, которые могут иметь различные причины. При межмышечной локализации узлов небольших размеров наблюдают альгодисменорею; схваткообразные боли характерны для подслизистых узлов; постоянно ноющие боли наблю-

дают при выраженном росте узлов, возникновении кровоизлияний в ткань опухоли, некрозе и дегенерации.

Нарушение функции соседних органов проявляется прежде всего в анатомо-функциональных изменениях мочевыделительной системы, степень выраженности которых связана с локализацией узлов, темпом роста опухоли и длительностью заболевания. Наиболее характерны ретенционные изменения в чашечно-лоханочной системе по типу пиелэктазии и гидронефроза. Дизурические явления у больных миомой матки чаще проявляются в учащении позывов к мочеиспусканию; при сдавливании уретры растущей шейечной миомой, возможно затруднение мочеиспускания.

Лечение. До последних лет больные с миомой матки чаще всего пассивно наблюдались, получая симптоматическую терапию, до момента возникновения показаний к операции. Данные современных исследований позволяют использовать методы консервативной терапии на различных стадиях развития опухоли, а также после хирургических вмешательств. Возможность консервативного воздействия определяется величиной и локализацией узлов опухоли. Оно показано в случаях межмышечной и надбрюшинной локализации узлов; при умеренных размерах последних, не превышающих величину матки при 10-недельной беременности.

Из числа физических методов консервативного лечения применяют электростимуляцию шейки матки, шейно-лицевую ионогальванизацию, эндоназальный электрофорез, магнитные поля и ультразвук.

При сопутствующих воспалительных заболеваниях гениталий рекомендуют родоновые и йодо-бромные ванны, а при преобладании вегетососудистых нарушений — «жемчужные» ванны. С успехом используют витамины: *пентовит* (1 драже внутрь 2–3 раза в сутки с 12 по 16 дни цикла), *токоферол* (100 мг внутрь с

14 по 16 дни цикла), *ретинол ацетат* (50 тыс МЕ внутрь 3–4 раза в сутки с 15 по 26 дни цикла).

Наиболее перспективным из всех видов гормонального воздействия при миоме матки остается применение гестагенов. Аналоги норэтистерона (*норколут, примолот-нор*) назначают в дозе 5 мг в сутки с 16 по 25 дни цикла в течение 6–9 месяцев.

При сочетании миомы матки с эндометриозом к указанной терапии добавляют 25 мг названного выше гестагена на 7, 14 и 21 дни цикла.

В пре- и постменопаузальном возрасте целесообразно использовать андрогены: *метилтестостерон* 5–10 мг внутрь с 16 по 25 день цикла в течение 4–6 месяцев. Указанные минимальные дозы андрогенов, как правило, не вызывают вирилизации.

У больных с миомой матки и климактерическими нарушениями менструального цикла дает клинический эффект назначение *ановлара* в течение 3–4 месяцев.

При отсутствии эффекта от вышеуказанной терапии лечение может быть продолжено иными препаратами. Антиэстрогенным и антипрогестероновым эффектом обладает стероидный препарат *гестрифон*, который назначают в дозе 7,5–10 мг внутрь в неделю в течение 4–12 месяцев.

Применение в аналогичных целях препарата *даназола*, обладающего антигонадотропными свойствами в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев способствует уменьшению размеров миоматозных узлов на 20%.

В последние годы стали использовать агонисты гонадолиберина (*золадекс, бусерелин* и др.). Лечение начинают с 2–5 дня менструального цикла. Золадекс вводят ежемесячно подкожно в дозе 3,6 мкг. Бусерелин вводят подкожно по 200 мкг каждые 8 часов в течение 14 дней, после чего приступают к интраназальному его применению 3 раза в день. Существует менее сложный режим с ежемесячным введением препарата

в стандартной дозе 3,6–3,75 мг на протяжении 6 месяцев. В большинстве случаев максимальный эффект отмечают на начальных этапах наблюдения с последующим его замедлением к 3–6 месяцам применения препарата. У части больных первоначальный регресс может смениться увеличением размеров опухоли. Изменение размеров опухоли под влиянием агонистов гонадолиберина происходит на фоне характерных изменений функционального состояния репродуктивной системы. Так, за 2–3 месяца от начала лечения наступает аменорея на фоне снижения уровня эстрогенов. После отмены препарата (в среднем через 70 дней) овуляция и менструальный цикл в целом восстанавливаются. Из числа побочных явлений, возникающих в процессе лечения и имевших преходящий характер, чаще всего отмечали приливы жара (60–70% наблюдений), сухость влагалища, диспареуния и сухость во рту.

Учитывая нередкое отягощение психо-эмоционального статуса, больным назначают микродозы нейролептиков (*трифтазин, этаперазин, френолон*) на ночь с 16-го по 23 день цикла в течение 2–3-х месяцев, реже — антидепрессанты или транквилизаторы.

Мы не ставили задачу рассмотреть проблемы хирургического лечения миомы матки. Основные принципы оперативного лечения этого заболевания с точки зрения выбора оптимального срока и объема операции, отдаленных последствий и восстановительного лечения разобраны в ряде монографий и руководств, посвященных специально этой проблеме.

6.4. ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА

Предменструальный синдром представляет собой симптомокомплекс, возникающий за несколько дней до менструации и характеризующийся нейропсихи-

ческими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. Частота предменструального синдрома колеблется и составляет в возрасте 19–29 лет — 20%, в возрасте после 30 лет — 47%, после 40 лет — 55%.

Этиология предменструального синдрома до конца не установлена. Известно, что он чаще наблюдается у женщин умственного труда, после осложненных абортов, патологических родов, инфекционных заболеваний, стрессовых ситуаций, а также при наличии у женщины заболеваний сердца, сосудов, ЦНС, желудочно-кишечного тракта и других органов и систем.

Патогенез предменструального синдрома сложен и недостаточно изучен, о чем свидетельствуют множество теорий. Существует мнение об избыточном уровне эстрогенных гормонов и сниженном содержании прогестерона у таких женщин в лютеиновую фазу цикла. Согласно «водной интоксикации» предменструальный синдром связан с задержкой жидкости, обусловленной изменениями в системе ренин-ангиотензин-альдостерон. Много сторонников имеет теория психомоторных нарушений, приводящих к развитию предменструального синдрома. При этом полагают, что соматические факторы играют первостепенную роль, а психические следуют за биохимическими изменениями, возникающими в результате изменения гормонального фона. Существует также аллергическая теория, согласно которой предменструальный синдром является результатом гиперчувствительности к эндогенному прогестерону. Ведущую роль в возникновении предменструального синдрома отводят простагландинам. Предполагают, что нарушение продукции простагландинов в мозге, молочных железах, желудочно-кишечном тракте и в репродуктивной системе может способствовать проявлению депрессии, раздражительности, нервозности, миалгии, болей внизу живота, повышения температуры тела. Влиянием простагладина объясня-

ют возникновение мигрени, наличие выраженного неврологического компонента предменструального синдрома у некоторых женщин. В последние годы в патогенезе предменструального синдрома значительное внимание уделяется пептидам интермедиальной доли гипофиза, в частности, меланостимулирующему гормону. Этот гормон под влиянием половых стероидов и при взаимодействии с другим пептидом средней доли гипофиза — бета-эндорфином — может способствовать изменению настроения.

Таким образом, патогенез предменструального синдрома представляется результатом сложных нейроэндокринных изменений.

Клиника предменструального синдрома представлена четырьмя основными вариантами: *нервно-психический, отечный, цефалгический, кризовый*. Выделение этих вариантов весьма условное, но они позволяют выявить основную направленность проводимой терапии. По интенсивности клинических проявлений различают легкую и тяжелую формы предменструального синдрома. Кроме того, выделяют три стадии предменструального синдрома: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную.

Клиническая картина *нервно-психической* формы предменструального синдрома характеризуется преобладанием таких симптомов, как раздражительность, депрессия, слабость, плаксивость, агрессивность, онемение рук, иногда появляется метеоризм и нагрубание молочных желез.

У больных с *отечной* формой преобладают и резко выражены нагрубание и болезненность молочных желез, отечность лица, голеней, пальцев рук, вздутие живота, зуд кожи, повышенная чувствительность к запахам. У подавляющего числа женщин во вторую фазу менструального цикла отмечают задержку жидкости на 500–700 мл. У 20% женщин, несмотря на отечность лица, вздутие живота, диурез остается по-

ложительным. Среди симптомов при отечной форме предменструального синдрома иногда отмечают раздражительность, слабость, потливость.

В клинической картине больных с *цефалгической* формой преобладает головная боль, раздражительность, тошнота и рвота, головокружение, повышенная чувствительность к звукам и запахам. Более чем у трети больных цефалгической формой предменструального синдрома отмечают депрессию, боль в области сердца, потливость, онемение рук, нагрубание молочных желез, отеки при положительном диурезе. Головная боль при цефалгической форме предменструального синдрома имеет пульсирующий или дергающий характер; она начинается в височной области, а иррадирует обычно в глазное яблоко. Головная боль сопровождается тошнотой, рвотой, при этом уровень артериального давления не изменяется.

При *кризовой* форме предменструального синдрома в клинической картине преобладают симпатико-адреналовые кризы. Они начинаются с повышения артериального давления, появляется чувство сдавливания за грудиной и страха смерти. Кризы сопровождаются похолоданием и онемением конечностей, сердцебиением (при неизменной ЭКГ), а заканчиваются обильным мочеотделением. Они возникают обычно вечером или ночью, могут быть спровоцированы инфекционными заболеваниями, усталостью и стрессами. Кризы, как правило, наблюдают у женщин при нелеченной нервно-психической, отечной или цефалгических формах предменструального синдрома.

К атипичным формам предменструального синдрома относят вегетативную дисовариальную миокардиодистрофию, гипертермическую форму мигрени, тяжелые аллергические реакции вплоть до отека Квинке, гингивит и стоматит.

Повышение глюкокортикоидной и минералокортикоидной функции коры надпочечников у больных пред-

менструальным синдромом может свидетельствовать о более глубоком нарушении адаптационных механизмов с истощением секреции АКТГ гипофизом.

Лечение больных с предменструальным синдромом следует начинать с психотерапии, включающей подробные рекомендации о режиме труда и отдыха, диете, особенно во вторую фазу цикла, с ограничением кофе, чая, поваренной соли, жидкости, животных жиров и молока. Весьма эффективным является центральная электроанальгезия, которую надо проводить с 5-6-го дня цикла в течение 10–12-ти дней.

При наличии гиперэстрогении показана терапия гестагенами (*дюфастон* или *норколут* по 5 мг внутрь с 16 по 25 дни цикла или *прогестерон* с 18 дня цикла в течение 8–10 дней).

При тяжелой декомпенсированной форме предменструального синдрома, особенно у молодых женщин, применяют комбинированные эстроген-гестагенные препараты (двух- и трехфазные контрацептивы).

В связи с частым повышением уровней серотонина и гистамина у больных с предменструальным синдромом, в том числе при указании на аллергические реакции, ежедневно назначают антигистаминные препараты (*тавегил*, *диазолин* и др. — см. в разделе 5.3), начиная с первого дня менструации.

В целях улучшения кровообращения и энергетических процессов мозга показано применение *ноотропила* по 1 капсуле (400 мг) или *аминалона* по 0,15 г внутрь 3–4 раза в день с первого дня цикла в течение 2–3 недель. Обнаружено, что ноотропы могут незначительно снижать секрецию пролактина. Но все же препаратом выбора при повышении уровня пролактина является *парлодел*, назначенный внутрь по 125 мг (1/2 табл. в день во вторую фазу цикла за 2 дня до наступления менструации в течение 8–10 дней. Агонистом дофаминовых рецепторов кроме *парлодела* является также *дегидроэрготамин*, дополнительно обла-

дающий антисеротониновым действием и спазмолитическим влиянием на артериолы мозга. Дегидроэрготамин рекомендуют назначать внутрь в виде 0,1% раствора по 15 капель 3 раза в день в течение 10 дней во вторую фазу менструального цикла, включая и первые 3–4 дня менструации.

Учитывая повышение уровня альдостерона у больных с отеочной формой предменструального синдрома, особенно в возрасте 45–50 лет, показано использование диуретических средств и, в частности, *верошпирона*, который назначают внутрь за 3–4 дня до появления симптомов предменструального синдрома по 25 мг 2 раза в день до начала менструации.

В генезе предменструального синдрома важную роль играют простагландины, поэтому целесообразно за 3–4 дня до начала менструаций использовать ингибиторы синтеза простагландинов — *напросин* по 250 мг внутрь 2 раза в день и другие препараты того же действия.

Указанную выше терапию проводят на фоне применения нейролептиков (*сонопакс*) и транквилизаторов (*седуксен, рудотель*) в течение 3-х менструальных циклов с перерывом 1–2 циклов.

Положительный эффект от проводимой терапии может быть поддержан профилактическими курсами вышеназванных препаратов в течение 2–3 менструальных циклов.

6.5. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

Под эндометриозом понимают наличие эндометриоподобных разрастаний, развивающихся вне пределов обычной локализации эндометрия — в толще мышечного слоя матки или на ее поверхности, на яичниках, тазовой брюшине, крестцово-маточных связках или на шейке матки. В зависимости от локализации эндомет-

рионидных разрастаний выделяют генитальный и экстрагенитальный эндометриоз. Генитальный эндометриоз делится на внутренний, развивающийся в матке, и наружный, который включает эндометрионидные поражения яичников, маточных связок и труб, а также шейки матки и влагалища. Экстрагенитальный эндометриоз топографически не связан с тканями репродуктивной системы. Это эндометриоз желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих органов, кожи, пупка, послеоперационных ран, конечностей, легких, плевры, диафрагмы и других отдаленных локализаций.

Генитальный эндометриоз относят к числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний у женщины репродуктивного возраста. Его обнаруживают более чем у 50% женщин, страдающих бесплодием. Частота эндометриоза, выявляемого при диагностических лапароскопиях, колеблется в пределах от 12 до 26%.

Патогенез. Современная концепция патогенеза эндометриоза связывает развитие наружного эндометриоза с ретроградным забросом менструальной крови в брюшную полость. Вместе с тем не исключается возможность переноса фрагментов эндометриальной ткани по лимфатическим и кровеносным сосудам с последующей их имплантацией на тканях и органах при определенных условиях.

Развитию всех форм эндометриоза сопутствуют изменения гормональной функции яичников и гипоталамо-гипофизарной системы. У большинства больных с наружным эндометриозом выявляют снижение стероидогенной функции яичников и неполноценность лютеиновой фазы цикла, обусловленные замедленным созреванием фолликулов и функциональной их неполноценностью. В настоящее время накопилось много научных данных о том, что развитие эндометриоза связано с нарушениями состояния системы иммунитета. Получены доказательства участия аутоиммунных

механизмов в патогенезе генитального эндометриоза. Отдельные иммунологические параметры могут быть использованы как в целях диагностики, так и для специфической иммуномодулирующей терапии у больных генитальным эндометриозом.

Клиника эндометриоза зависит от локализации, формы и распространения этого патологического процесса. Для клиники эндометриоза характерен болевой синдром, который проявляется ноющими и тянущими болями в нижних отделах живота, пояснице и крестце, усиливающимися накануне и во время менструации. Другим характерным симптомом генитального эндометриоза является нарушение менструальной функции по типу гиперполименореи, а также скудные, темного цвета кровянистые выделения из половых путей до и после менструации.

Эндометриоз тела матки или аденомиоз представляет собой эндометриондные гетеротопии в мышце матки. В зависимости от степени распространения эндометриондных очагов в толще миометрия (1, 2, 3 степень) клинические симптомы могут колебаться от минимальных до выраженных. Если при 1 степени наблюдают умеренные предменструальные кровянистые выделения и размеры матки остаются неизменными, то при 3 степени имеют место не только пре-, но и постменструальные обильные кровянистые выделения, а сама менструация протекает по типу выраженной гиперполименореи. При этом матка увеличена в размерах, резко болезненна и размягчена. У всех больных развивается постгеморрагическая анемия с выраженным пойкилоцитозом и гипохромией эритроцитов. Выраженность болевого синдрома находится в прямой зависимости от распространенности внутреннего эндометриоза. При вовлечении в процесс всей стенки матки, вплоть до серозного покрова, боли усиливаются, возникает прогрессирующая альгоменорея. Накануне менструации у женщин с аденомиозом появляется чувство

тяжести в низу живота и позывы к мочеиспусканию, исчезающие после окончания менструации.

Эндометриоз шейки матки достаточно широко распространен, и макроскопически он имеет вид полосок, «глазков», «тутовой ягоды», «наботовой кисты». Они имеют округлую форму, бледно-розовый или красный цвет. Чаще они выявляются в конце лютеиновой фазы цикла. Величина их варьирует от микроскопической до размера вишни.

Важным признаком первичного эндометриоза шейки матки является его поверхностное расположение не только на влагалищной части шейки, но и в дистальной части цервикального канала.

Эндометриоз маточных труб встречается сравнительно редко, его наблюдают обычно в сочетании с эндометриозными гетеротопиями других локализаций. Макроскопически эндометриоз маточных труб имеет различные характеристики. В истмической части трубы он имеет вид мелких и крупных узелков. В некоторых случаях эндометриозные гетеротопии бывают представлены в виде резкого утолщения истмической части трубы.

Поражение эндометриозом всей маточной трубы сопровождается диффузным ее утолщением, кроме того, эндометриозная ткань может находиться в просвете трубы с полным замещением слизистой оболочки последней в указанных отделах имплантатами эндометрия.

Эндометриоз яичников занимает одно из первых мест по частоте среди всех локализаций гетеротопий, часто сочетаясь с эндометриозом многих других органов и тканей. Эндометриозные кисты яичников при длительном существовании приобретают весьма характерный вид: размеры их варьируют от 0,6 до 10 см, они имеют толстую капсулу с многочисленными плотными спайками и геморрагическим содержимым шоколадного вида. Клиническая картина эндометриоза

яичников очень разнообразна. Ведущим признаком является болевой синдром различной интенсивности. Больные жалуются на постоянные ноющие боли, периодически усиливающиеся, с иррадиацией в прямую кишку, поясницу, достигающие максимума накануне или во время менструации. Резкие боли наблюдаются в тех случаях, когда происходят микроперфорации стенки кисты и их содержимое изливается в брюшную полость. Эндометрионидные кисты яичников всегда сопровождаются развитием спаечного процесса в малом тазу, что приводит к нарушению функции кишечника и мочевого пузыря.

При *ретроцервикальном эндометриозе* эндометрионидные гетеротопии локализуются на задней поверхности шейки и истмической части матки на уровне прикрепления крестцово-маточных связок. Жалобы больных на резкие стреляющие боли, иррадиирующие во влагалище, прямую кишку, промежность, наружные половые органы, в бедро, болезненные половые сношения. Менструация сопровождается болью, рвотой, головокружением, нарушением сна, диареей.

Эндометриоз влагалища наблюдают реже по сравнению с другими локализациями очагов, он имеет вид мелких узелков, обычно плотной консистенции, располагающихся под слизистой оболочкой органа, чаще в заднем своде и верхней трети задней стенки влагалища. При первичном эндометрионидном поражении нередко отмечают рост эндометрионидной ткани в глубину. Больные в этих случаях жалуются на боли во влагалище с иррадиацией в прямую кишку. Эндометриоз влагалища имеет вид темно-синего цвета «глазков», из которых в период менструации может вытекать темная кровь. При нарушении целостности влагалищного эпителия кровянистые выделения можно наблюдать и вне менструации, в частности, при внутреннем исследовании больной.

Малые формы эндометриоза. К ним относят гетеротопии размером до 1 см. Данная форма заболевания занимает особое место в патологии репродуктивной системы. Она не сопровождается клиническими проявлениями и чаще всего ее обнаруживают при лапароскопическом обследовании женщин по поводу бесплодия. Макроскопически в процессе лапароскопии обнаруживают эндометриоидные гетеротопии, располагающиеся в поверхностных слоях ткани, чаще без выраженного спаечного процесса и без нарушения проходности маточных труб. Обычно малые формы эндометриоза могут проявляться альгоменореей (72%), нарушением менструального цикла по типу менорагии (43%), гиперандрогенией (40%). Болевому синдрому во время менструации сопутствуют вегето-сосудистые нарушения в виде адинамии, раздражительности, диспепсических явлений.

Лечение. Выбор методов адекватного лечебного воздействия при генитальном эндометриозе является непростой задачей. При лечении следует учитывать возраст больной, локализацию и степень распространения патологического процесса, преморбитный фон, выраженность клинических проявлений, длительность заболевания и наличие сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии. Тяжелые формы заболевания и обширный спаечный процесс требуют хирургического вмешательства. Консервативные методы лечения направлены на угнетение активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и развитие атрофических изменений в ткани эндометриоидных гетеротопий. Современная патогенетическая концепция лечения генитального эндометриоза основана на комбинированном лечебном воздействии с использованием хирургического и медикаментозного методов. В одних случаях лечение начинают с применения лекарственной терапии, которая облегчает выполнение хирургического вмешательства, в других — на первый план выступает

оперативное удаление очагов эндометриоза с последующей ликвидацией оставшихся участков с помощью лекарственного воздействия.

В настоящее время для медикаментозного лечения предпочтение отдают *даназолу* и его аналогам, которые обладают активным антигонадотропным действием и лишены эстрогенных и гестагенных свойств. Эффективные лечебные дозы даназола находятся в пределах 200–800 мг/сут. Лечение начинают с 400 мг/сут., после чего, в зависимости от достигнутых результатов, доза может быть повышена или, наоборот, снижена. Общая продолжительность приема препарата составляет 6 месяцев. В высоких дозах препарат обладает андрогенной активностью. При длительном приеме могут возникать следующие нежелательные эффекты: вирилизация (чрезмерное оволосение тела, гипертрофия клитора, огрубление голоса, атрофия молочных желез, появление угревой сыпи, сальность кожи, задержка жидкости в организме); головная боль, головокружение, повышенная нервозность, эмоциональная лабильность; аллергические реакции; боли в спине; алопеция.

Важная роль в лечении эндометриоза остается за норэтистероном (*норколут*) и линестренолом (*оргаметрил*). Например, норколут назначают внутрь в дозе 5 мг в сутки с 16-го по 25-й день цикла в течение 6–9 месяцев. Режим введения указанных препаратов может быть иным: с 5 по 26 день цикла или в непрерывном режиме ежедневно в течение 3–4 месяцев. При этом могут появиться осложнения, характерные для гестагенов (прибавка в весе, акне, себорея, гирсутизм, тошнота, рвота и т. п.).

С недавнего времени в практику лечения больных с генитальным эндометриозом вошло новое производное 19-нортестостерона-*гестринон*, который в терапевтических дозах обладает антиэстрогенным, андрогенным и прогестиномиметическим эффектами. Гестринон

назначают внутрь в дозе 2,5–5 мг 2 раза в неделю в течение 3 месяцев.

Для терапии генитального эндометриоза применяют также агонисты гонадолиберина, вызывающие состоящие псевдоменопаузы. Препараты назначают путем орошения слизистой оболочки носа в ежедневном режиме в течение 6 месяцев в суточной дозе 90 мкг (*бусерелин*) или 400–500 мкг (*нафарелин*). Используют также и другие режимы применения — внутривожно 1 раз в месяц по 3,6 мг (*золадекс*), в виде подкожного депо 1 раз в месяц в биодеградирующем полимере (*госерелин*) или внутримышечно в виде микрокапсул в течение 28 дней (*декапептил-ретард*). При этом угнетение гипофизарно-яичниковой системы достигается в течение месяца. Прием этих препаратов у женщин может сопровождаться «приливами», усилением потоотделения и изменением либидо; иногда — головными болями, сменой настроения (включая депрессию), сухостью слизистой оболочки влагалища; редко — увеличением размеров молочных желез и деминерализацией костной ткани.

Наряду с новыми лекарственными средствами при лечении эндометриоза не потеряли своего значения и давно применяемые препараты: оральные контрацептивы с высоким содержанием гестагенов (*ановлар*), иммуномодуляторы (*тималин*), антиоксиданты и антигипоксанты (*витамины Е, эссенциале, глутаминовая кислота*), а также седативные и десенсибилизирующие препараты.

6.6. ЛЕЧЕНИЕ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ

Согласно современной классификации различают болезнь поликистозных яичников или первичные поликистозные яичники (синдром Штейн-Левентала) и

вторичные поликистозные яичники, возникающие вследствие заболевания надпочечников и нейро-эндокринно-обменных нарушений.

При первичных поликистозных яичниках наблюдают их двухстороннее увеличение с множественными кистозно-атрезирующимися фолликулами. Поверхность яичников покрыта плотной гладкой оболочкой, имеющей белесоватый или перламутровый оттенок, которая настолько утолщена, что через нее не просвечивают фолликулярные кисточки, столь характерные для этой патологии.

Патогенез поликистозных яичников имеет мультифакторный характер, в него включаются регулирующие механизмы секреции релизинг-гормонов и выделение тропных гормонов гипофиза. Имеют значение также и местные факторы, участвующие в процессе синтеза стероидов яичников. Результат названных нарушений — структурные изменения яичников, гиперандрогения и относительная гиперэстрогения.

В последние годы в патогенезе болезни поликистозных яичников придают большое значение фактору избыточной массы тела, гиперинсулинемии и резистентности к инсулину.

При развитии поликистозных яичников у женщины с нормальной массой тела имеет значение повышенное содержание ЛГ в крови и увеличение отношения ЛС/ФСГ, следствием чего является усиление секреции андрогенов. В обоих случаях конечным этапом является усиление синтеза андрогенов в тека и интерстициальной ткани яичников. Андрогены способствуют процессу атрезии фолликулов, столь характерному для этой патологии. В этом принимают участие и другие факторы.

Клиника. Основными жалобами, которые предъявляют женщины с поликистозными яичниками, являются нарушение менструального цикла, гипертрихоз, ожирение, а впоследствии и бесплодие. Нарушение

менструальной функции чаще всего проявляется олигодисменореей, реже — ациклическими кровотечениями. Почти у половины женщин отмечают избыточную массу тела, причем распределение жира имеет равномерный характер: молочные железы развиты симметрично без гипоплазии. Гипертрихоз выражен умеренно, обычно волосы располагаются на задней поверхности бедер, промежности, белой линии живота, над верхней губой. Все эти проявления могут начинаться с менархе, и регулярный цикл долго не устанавливается. Имеют место, как правило, скудные менструации, носящие ациклический характер. В ряде случаев описанная симптоматика наступает после начала регулярных менструаций и половой жизни, отмечают отсутствие наступления беременности. Типичная клиническая картина в сочетании с данными бимануального исследования, УЗИ и лапароскопии позволяют установить окончательный диагноз болезни.

Лечение указанной патологии должно быть направлено на восстановление фертильности и профилактику гиперпластических процессов эндометрия, для чего используют консервативные и оперативные методы лечения.

При консервативной терапии основной задачей является восстановление овуляторных циклов, для чего с целью индукции овуляции используют *кломифен*, относящийся к антиэстрогенам. Кломифен назначают в дозе 50 мг/сут с 5 по 9 день цикла. В дополнение к кломифену в этот же период применяют эстрогенсодержащие препараты (*этинилэстрадиол* по 0,25 мг в день или *микрофоллин* по 1 табл. в день). В ряде случаев пытаются вызвать овуляцию препаратами, содержащими ЛГ и ФСГ: *хумегон* (ежедневно 75 ЕД — 150 ЕД внутримышечно до появления овуляции), *пергонал* или *неопергонал* (по 150 ЕД внутримышечно 3–4 раза в сутки до наступления овуляции под контролем УЗИ) или только ФСГ: *метродин* (вводят

внутримышечно с 3 по 5 день менструальных выделений по 75 ЕД в сутки в течение 5–7 дней под контролем эхоскопии). При достижении размеров доминантного фолликула 18–20 мм внутримышечно вводят *профазу* — препарат хорионического гонадотропина (в дозе 5000–10000 ЕД в сутки).

Консервативную терапию первичных поликистозных яичников проводят и в целях профилактики гиперпластических процессов эндометрия. Для этого применяют комбинированные эстроген-гестагенные препараты: *марвелон*, *фемоден* и другие. Использование названных оральных контрацептивов по стандартной схеме в течение 6–8 месяцев в циклическом режиме не только подавляет пролиферацию эндометрия, но и уменьшает гипертрихоз. Лечение гипертрихоза достигается, кроме того, применением *ципротерон ацетата* (2 мг) и *этинилэстрадиола=диане* (0,035 мкг).

Вторичный поликистоз яичников возникает вследствие различных нейро-эндокринно-обменных нарушений. Он обусловлен надпочечниковой гиперандрогемией, гиперпролактинемией и нейроэндокринным синдромом, связанным с беременностью.

Поликистозные яичники на фоне надпочечников гиперандрогемии возникают в результате высокого содержания андрогенов в крови и выраженной вирилизации. При этом яичники уменьшены в размерах и содержат множество примордиальных фолликулов, которые не достигают овуляторного размера. Эти изменения являются следствием торможения нормального развития яичников в препубертатном возрасте под влиянием высокого уровня андрогенов надпочечников.

Лечение вторичного поликистоза яичников надпочечникового генеза должно быть направлено на нормализацию функции надпочечников. Для этой цели используют *дексаметазон*, доза которого зависит от уровня андрогенов и может колебаться от 0,25 г до 0,5 мг в сутки. Продолжительность курса зависит от

уровня 17-КС в моче. Иногда терапию дексаметазоном дополняют кломифеном с 5 по 9 дни цикла по 50–100 мг. При повышенном содержании пролактина в крови вместе с дексаметазоном используют *парлодел* в общепринятой дозировке в течение 2–3 менструальных циклов.

Поликистозные яичники могут быть обусловлены нейро-эндокринно-обменным синдромом. При этом происходит нарушение образования и выделения нейромедиаторов (дофамина, эндорфинов) в надгипоталамической области, передних и медиобазальных структурах гипоталамуса в результате возникновения инфекции, интоксикации, стресса или беременности. Следствием этого является ановуляторная дисфункция яичников с нарушением процесса фолликулогенеза.

Причинами этой формы поликистоза яичников могут также быть ангины, аденовирусные инфекции, психические травмы, роды, аборты, начало половой жизни. В клинической картине преобладают симптомы многочисленных проявлений дисэнцефальных нарушений (нарушение сна и бодрствования, жажда, повышение аппетита, раздражительность, плаксивость), отличительным и постоянным признаком являются превышения массы тела, достигающие 3–4 степени ожирения. Отмечают вторичное бесплодие и ановуляцию из-за недостаточности желтого тела. Гипертрихоз развивается на фоне олигодисменореи и выраженного превышения массы тела.

Лечение нейро-эндокринно-обменной формы поликистозных яичников представляется наиболее сложным. Начать его следует с коррекции метаболических нарушений и снижения массы тела. Рекомендуют следующую редуцированную диету: ограничение потребления жиров до 70–80 г, углеводов — до 150–200 г, жидкости — до 1,5 л в сутки и умеренные физические нагрузки. Эффективность диетического лечения повышается при подключении медикаментозных препаратов

(дифенина, хлоракона, парлодела в общепринятых дозировках). После снижения массы тела менструальный цикл может восстановиться, как и овуляция.

Для повышения диуреза и нормализации артериального давления применяют *верошпирон* по 25 мг 2–3 раза в день в течение 6 месяцев.

Синтетические прогестины следует принимать с осторожностью, поскольку эстрогенсодержащие препараты повышают уровень холестерина и усугубляют нарушение жирового обмена. Применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов (*марвелона, фемодена, минисистона*) рекомендуется на фоне строгой диеты только у больных с гиперпластическими процессами эндометрия. Их следует назначать в обычной циклической дозировке в течение 6–8 месяцев с обязательным гистологическим исследованием эндометрия или цитологическим исследованием его аспирата.

6.7. ЛЕЧЕНИЕ АЛЬГОДИСМНОРЕИ

Альгодисменорея — патология менструальной функции матки, характеризующаяся во время менструации болевыми ощущениями внизу живота, в пояснице, крестце и общем ухудшением самочувствия. В выраженных случаях альгодисменорея сопровождается сильными болями, требующими применения у женщины половозрелого возраста даже наркотических анальгетических средств; при этом в 10–15% случаев заболевание приводит к потере трудоспособности.

Различают функциональную или первичную альгодисменорею, не связанную с анатомическими изменениями в половых органах и вторичную, причинами которой являются патологические изменения в органах малого таза.

Первичная альгодисменорея встречается у девушек и молодых женщин. Боли появляются через 1–1,5 года после менархе, т. е. по времени совпадают со временем установления овуляторного цикла. Боли начинаются за несколько дней или часов до менструации, имеют схваткообразный характер, локализируются внизу живота и нередко иррадиируют в поясничную область и внутреннюю поверхность бедер.

Кроме болей, альгодисменорея сопровождается тошнотой, рвотой, жидким стулом, слабостью и головной болью.

Первичной альгодисменореей часто страдают женщины определенного конституционного типа: астенического телосложения с пониженной массой тела, легко возбудимые, эмоционально лабильные с вегето-сосудистой дистонией и астено-невротическим синдромом.

Менструальный цикл у женщины с альгодисменореей сохранен, нередко наблюдают предменструальный синдром, очередную менструацию такие женщины ждут со страхом, заранее готовясь к неприятным болезненным ощущениям. При объективном гинекологическом обследовании органическая патология не выявляется, могут быть лишь обнаружены признаки недоразвития половых органов: маленькая гипопластическая матка, острый угол между телом и шейкой матки, а также длинная шейка матки.

Патогенез. Возникновение первичной альгодисменореи объясняют ишемией миометрия, возникающей в результате спастических сокращений матки, т. е. боли обусловлены недостаточным кровоснабжением мышцы матки. Одной из важных причин спастических сокращений мышцы матки является нарушение синтеза простагландинов. Доказано, что при альгодисменорее в миометрии образуется повышенное количество простагландина E_2 , что приводит к сокращению сосудов и ишемии миометрия. При этом отмечено значительное повышение внутриматочного давления, а также ампли-

туды и частоты маточных сокращений. Установлено, что первичную альгодисменорею, как правило, наблюдают при овуляторных циклах, по-видимому, прогестерон способствует синтезу простагландинов в секреторном эндометрии.

Существенную роль в реакции женщины на усиленные спастические сокращения матки во время менструации играет ее болевая восприимчивость, которая зависит от уровня эндогенных опиатов.

Первичная альгодисменорея отличается тем, что она возникает в молодом возрасте 16–25 лет, через 1–2 года после менархе, и сопровождается сопутствующими вегето-сосудистыми симптомами (тошнотой, рвотой, потливостью, головной болью, обмороками). При первичной альгодисменорее отсутствуют анатомические изменения при гинекологическом исследовании, а больные чаще имеют астеническое телосложение и небольшую массу тела.

Лечение. Современная терапия первичной альгодисменореей включает прежде всего ингибиторы синтеза простагландинов: *индометацин, напросин, бруфен, бутаддион, ацетилсалициловая кислота*. Их следует принимать внутрь за 2–3 дня до начала менструации и в первый день цикла. *Напросин* назначают по 250 мг 2–3 раза в сутки, *индометацин* по 25 мг 3 раза в сутки, *бруфен* по 200 мг 3 раза в сутки, *ацетилсалициловую кислоту* по 200 мг 4 раза в сутки. Указанные препараты применяют в течение 3–4 менструальных циклов и дополняют электрофорезом новокаина в области солнечного сплетения (8–10 процедур через день в течение цикла).

В ряде случаев показано использование комбинированных эстроген-гестагеносодержащих препаратов (*ановлар* и др.), причем более эффективными оказываются препараты с большим содержанием гестагенов, их применяют с 5 по 26 день цикла в течение 3–4 месяцев.

Для коррекции нарушений перекисного окисления липидов показано использование антиоксидантов и, в частности, *токоферола ацетата* (витамина Е), который применяют внутрь в дозе 300 мг в сутки в первые три дня болезненных менструаций.

С целью понижения нервной возбудимости и повышения порога болевой чувствительности при первичной альгодисменорее целесообразно применять транквилизаторы или седативные препараты в обычных дозировках до и в течение 3–4 дней менструации (*валериана, реланиум, триоксазин, элениум*).

У женщин, живущих половой жизнью и не заинтересованных в беременности, показано применение оральных контрацептивов, вызывающих ановуляцию, подавляющих рост эндометрия и способствующих снижению синтеза простагландинов в нем.

Вторичная альгодисменорея возникает в результате сопутствующих органических заболеваний гениталий.

Одной из частых причин болезненных менструаций является наружный и внутренний эндометриоз матки. При эндометриозе женщины постоянно отмечают ноющие боли внизу живота, усиливающиеся во время менструации и продолжающиеся в течение 2–3 дней. Наоборот, при первичной альгодисменорее боли, как правило, стихают в первые часы после начала менструации. Более подробно эндометриоз описан в разделе 6.5. данной главы.

Наличие пороков развития матки также может явиться причиной альгодисменорей. При этом затрудняется отток менструальной крови, особенно у женщин, страдающих воспалительными заболеваниями придатков матки. Болезненные менструации возникают при наличии субмукозного узла, в выраженных случаях этот узел, особенно на «ножке», начинает «рождаться» через цервикальный канал и может произойти так называемый онкологический выворот матки.

Внутриматочные контрацептивы (ВМК) также являются источником болевых ощущений во время менструации. Замечено, что при этом содержание простагландинов в эндометрии значительно повышено. ВМК, которые содержат прогестерон (например, прогестасерт), как правило, не дают тягостных болезненных ощущений во время менструации.

Причиной вторичной альгодисменореи может быть синдром Аллена-Мастерса (разрыв заднего листка широкой связки матки) и варикозное расширение тазовых вен в основании широкой связки или связки яичника.

Редким феноменом, вызывающим вторичную альгодисменорею, является наличие добавочного замкнутого рога матки, добавочного замкнутого влагалища и т. д. Иногда боли во время менструации обусловлены ретроградным забросом крови из матки через трубы в брюшную полость.

Таким образом, лечение вторичной альгодисменореи возможно только после установления окончательного диагноза. Симптоматическая терапия дает временный эффект и не всегда положительный.

6.8. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

Согласно современной терминологии выделяют: пременопаузальный период — от 45 лет до наступления менопаузы;

перименопаузальный период включает пременопаузальный период, и два года после возникновения менопаузы; менопауза — последняя менструация, которая в среднем наступает в возрасте 50 лет;

постменопаузальный период — начинается после менопаузы и длится до смерти женщины.

Таким образом, средняя продолжительность пре- и постменопаузального периодов составляет около 40% всей жизни женщины.

Патогенез. Согласно современным представлениям у женщин в перименопаузальном периоде происходят существенные изменения гомеостаза: снижается иммунная защита, повышается неинфекционная заболеваемость, повышается частота аутоиммунных болезней, теряется основа костной ткани и развивается остеопороз, начинаются дегенеративные изменения в сердечно-сосудистой системе. Все это обусловлено изменением строения и функции гипоталамуса. Старение гипоталамуса приводит к повышению его порога чувствительности к эстрогенам. Речь идет о чувствительности циклического центра секреции люблирина, который является местом пульсирующей, цирхоральной секреции гонадотропинрилизинг-гормона. Это приводит к нарушению механизмов отрицательной обратной связи и к увеличению выделения гонадотропинов. Поэтому в перименопаузальном периоде процесс гибели ооцитов и атрезии премордиальных фолликулов ускоряется. Нарушается механизм положительной обратной связи — не происходит овуляторного выброса ЛГ и ФСГ и, как следствие, нарушается процесс овуляции. При отсутствии желтого тела синтез прогестерона резко снижается и возникает прогестерондефицитное состояние — основная причина климактерических дисфункциональных маточных кровотечений.

При физиологическом течении пременопаузального периода происходит постепенное уменьшение гормональной функции яичников, которая клинически характеризуется наступлением менопаузы.

В постменопаузальном периоде жизни прогрессируют инволютивные процессы на фоне резкого снижения уровня эстрадиола. Его образование происходит, но синтез уже идет по другому пути. Основным путем образования эстрогенов становится экстрагландуляр-

ный, внеяичниковый путь образования эстрогенов из андрогенов. Этот процесс наиболее интенсивно протекает в жировой ткани, усиливается при ожирении, заболеваниях печени, нарушении функции щитовидной железы. Во всех органах репродуктивной системы происходят атрофические изменения: уменьшается масса матки, истончается эпителий влагалища. У 60% женщин в климактерическом периоде отмечают избыточное отложение подкожного жирового слоя, ускорение свертываемости крови, атрофические изменения в тканях мочевого пузыря, уретры, мышцах тазового дна. Нарушается функция мочевой системы, возникает недержание мочи при напряжении. Меняются все виды обмена и особенно минеральный, что приводит к остеопорозу — снижению плотности костей в результате уменьшения количества костного вещества. Потеря костной массы начинается в пременопаузальном периоде, наибольшая потеря костного вещества происходит на 3–5 год после менопаузы.

Таким образом, в период постменопаузы возникает ряд процессов, которые по существу являясь «физиологическими», приводят к нарушению обменов и к развитию патологии со стороны сердечно-сосудистой, костной и других систем организма. Эти процессы проходят на фоне прогрессирующего дефицита эстрогенов, хотя они не являются единственной причиной происходящих изменений.

Клиника. Все клинические проявления климактерического синдрома можно разделить на 3 группы: *нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные*. Различают также ранние и поздние симптомы климактерического синдрома, субъективные и объективные их проявления.

Наиболее частыми субъективными симптомами являются «приливы» жара к голове и верхней части туловища, гипергидроз, раздражительность, плаксивость. Среди объективных типичных симптомов, раз-

вивающихся в результате дефицита эстрогенов, различают ранние (сенильный кольпит, уретроцистит, крауроз, атрофия вульвы) и поздние (остеопороз, «сухие» конъюнктивиты, тригониты, циститы и др.) симптомы, связанные с метаболическими нарушениями, возникающими из-за недостатка эстрогенов. Названные изменения появляются с различной частотой. Так, «приливы» возникают у 90,7% женщин, гипергидроз — у 81%, изменения артериального давления — у 55,7%, головная боль — у 48,3%, нарушение сна — у 28,6%, раздражительность и депрессивные состояния — у 26,2%, боль в области сердца — у 24,7%, общая слабость и снижение работоспособности — у 22,6%, симпатико-адреналовые кризы — у 10,6% больных.

У 34% больных климактерический синдром развивается на фоне заболеваний желудочно-печеночного комплекса: гепатохолецистит, желчно-каменная болезнь, хронический колит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

У 1/3 больных климактерический синдром возникает на фоне гипертонической болезни, предшествовавшей заболеванию в течение 5–6 лет, причем в клинической картине у больных гипертонической болезнью и атеросклерозом чаще преобладает церебральный компонент: головная боль, снижение памяти, головокружение. Для большинства этих же больных характерны и вегетативные расстройства: стойкий красный дермографизм, появление красных пятен на шее и груди.

Значительное место в клинической картине заболевания занимают различные психоэмоциональные расстройства. У 13% больных отмечают астеноневротические симптомы, проявляющиеся плаксивостью, приступом раздражительности, ощущением страха, тревоги. У 10% больных наблюдают депрессию.

У 13% больных климактерический синдром протекает атипично: в виде климактерической миокардио-

дистрофии. Эти больные, как правило, лечатся у терапевтов по поводу «ишемической болезни сердца».

Разнообразие клинической картины климактерического синдрома свидетельствует о вовлечении в процесс различных структур диэнцефальной области и лимбико-ретикулярного комплекса и является результатом неадекватной адаптации стареющего организма к возрастному снижению функции яичников.

Следующая группа расстройств, возникает обычно спустя 2–5 лет после менопаузы — в постменопаузальный период.

Урогенитальная патология характеризуется зудом и жжением вульвы, сухостью во влагалище, болями при половом сношении. Нередко присоединяется инфекция, развивается стойкий атрофический кольпит, трудно поддающийся терапии. Дефицит эстрогенов ведет к снижению образования коллагена в соединительной ткани, поэтому кожа становится тоньше, появляются морщины. Влияние гипоэстрогении на соединительную ткань может проявляться учащением болей в суставах, сухостью и ломкостью волос и ногтей.

Остеопороз наблюдают у подавляющего большинства лиц старшего возраста, что позволяет его считать универсальным признаком старения. У 30–50% людей старше 50 лет выявляют остеопоретические изменения, и степень выраженности остеопороза такова, что в 1/3 случаев могут произойти переломы. Особую роль в развитии остеопороза, по современным представлениям, играют эстрогены. Доказана прямая связь между прекращением гормональной функции яичников (менопауза, кастрация) и остеопорозом. Защитная роль эстрогенов обусловлена следующими обстоятельствами: эстрогены способны ингибировать синтез паратгормона в паращитовидных железах и подавлять катаболический эффект тироксина на костную ткань, усиливая

синтез тироксинасвязывающего альбумина; тем самым они усиливают задержку кальция и фосфора в костях.

Лечение климактерического синдрома включает несколько направлений. Важную роль играют немедикаментозные методы терапии, к которым относят массаж, лечебную гимнастику, рациональную диету с ограничением соли, воды, углеводов и жиров. Показана гидротерапия, бальнеотерапия, включая минеральные и родоновые воды, желательное проведение санаторно-курортного лечения. При умеренно выраженном климактерическом синдроме эффективными являются «жемчужные», кислородные, подобромные и хвойные ванны. Физиотерапевтические мероприятия должны быть обязательным компонентом лечения климактерического синдрома: анодическая гальванизация головного мозга, гальванизация шейно-лицевой области или электрофорез новокаина на область верхних шейных симпатических ганглиев, центральная электроанальгезия, проведение иглорефлексотерапии.

Негормональная медикаментозная терапия включает *резерпин, обзидан, стугерон*. *Резерпин* (1/4 табл. 1–2 раза в день), *обзидан* (1/4 табл., т. е. 10 мг 2–3 раза в день), *стугерон* (25 мг внутрь 3 раза в день). При преобладании парасимпатических реакций показаны препараты холинолитического действия (*настойка белладонны* по 5–10 капель в день), а также антигистаминные препараты (*тавегил* по 1 мг или *супрастин* по 0,25 мг внутрь 1–2 раза в день).

Беллоид или *беллатаминал* (2–3 табл. в день) — препараты адрено- и холинолитического действия, влияют на оба отдела вегетативной нервной системы.

При психоэмоциональных расстройствах показаны транквилизаторы, например, *тазепам* (по 0,01 г внутрь 1–3 раза в день). При депрессии и ипохондрии пред-

почтение отдают нейролептику — *френолону* (2,5 мг внутрь 1–2 раза в день).

Заместительная гормональная терапия в лечении климактерического синдрома получила широкое распространение. Главным компонентом лечения являются эстрогены, добавление гестагенов необходимо для контроля за функциональным состоянием эндометрия. Нет большой необходимости обсуждать показания для заместительной гормональной терапии. Практически любая женщина в возрасте пери- и постменопаузы имеет показания для такого лечения. Оно тем более необходимо при выраженном климактерическом синдроме, влияющим на качество жизни. Перед началом гормональной терапии необходим осмотр терапевта. У больной измеряют артериальное давление, определяют в крови уровень глюкозы и липопротеинов, проводят гинекологическое обследование с онкоцитологией, а также УЗИ малого таза с оценкой толщины эндометрия и обследование молочных желез.

Оптимальное лечение климактерического синдрома должно соответствовать возрастным потребностям пациентки, обеспечивать стабильное поступление гормонов и выделение метаболитов. Краткосрочное применение гормонов позволяет устранить приливы, бессонницу, симптомы климактерия, но оно не обеспечивает профилактики системной патологии. Полагают, что защита от остеопороза достигается при длительности заместительной гормональной терапии до 10 лет.

В настоящее время применяют следующие препараты для заместительной гормональной терапии в климактерическом периоде: *климен*, *климонорм*, *клиогест*, *трисеквенс*, *феностон*, *эстрофам*, *прогинова*, *циклопрогинова*, *дивина*, *гормоплекс*, *ливизал*.

Все указанные препараты назначают перорально в виде таблеток в течение цикла. Другой, очень распространенный путь введения препаратов, трансдермальный — в виде накожных пластырей и гелей.

В России зарегистрирован накожный пластырь Кли-мара, представляющий прозрачную пленку площадью $12 \times 5 \text{ см}^2$, содержащий 39 мг эстрадиола (суточное освобождение гормона составляет 50 мкг). Длительность ношения одного пластыря составляет 4–7,5 суток, после чего производят его замену на новый.

Известным интравагинальным препаратом эстрогенов является *овестин*, который содержит эстриол. Препарат применяют в свечах (500 мкг), в форме крема (1 мг) или в таблетках (1 и 2 мг).

Еще одним препаратом эстрадиола является дивигель, который ежедневно наносят на кожу однократно в течение 1 недели или 1 раз в неделю в течение 3-х недель.

Помимо комбинированных препаратов, включающих эстрогены и гестагены, в ряде случаев возможно использование монотерапии конъюгированными эстрогенами: *премарин* и *хормоплекс*. Премарин (0,625 мг) назначают в течение 3-х месяцев (3-недельные курсы с недельным перерывом). После последнего курса лечения показано дополнение гестагенов в течение 10–12 дней.

При необходимости использования монотерапии гестагенами следует отдавать предпочтение производным прогестерона, например, *ацетомепрегенолу* (5 мг).

Для лечения урогенитальных расстройств эффективна гормонотерапия с эстрогенами как в таблетках перорально, так и местно. Особого внимания заслуживает *эстриол*, преимуществом которого является специфический кольпотропный эффект и чрезвычайно слабый пролиферативный эффект на эндометрий.

При рецидивирующей урогенитальной инфекции эстриол способствует восстановлению нормальной микрофлоры и pH влагалища, у постменопаузальных женщин такой защиты от инфекций нет. Эстриол довольно эффективен при «урогенитальном синдроме», так как стимулирует рост эпителия уретры и улучшает фун-

кцию сфинктера уретры, предупреждая недержание мочи.

Таким образом, гормонотерапия в постменопаузе является терапией выбора для профилактики и лечения различных нарушений. Если наблюдают «циклическое» течение климактерического синдрома, рекомендуют назначать «чистые» гестагены (*норколут, примолон-нор, дюфастон*) — за 2–3 дня до появления патологических симптомов и продолжать лечение в течение 8–10 дней. В случае отсутствия эффекта от перечисленной терапии показано повторное обследование для исключения органических и функциональных нарушений ЦНС.

Прогноз нередко представляет большие трудности, особенно при атипичных и сочетанных формах. Больные климактерическим синдромом подлежат диспансерному наблюдению.

Профилактика климактерического синдрома должна начинаться задолго до переходного возраста женщины, так как развитие и тяжесть синдрома зависят от резервных возможностей гипоталамической области и соматического состояния больной.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

Ависан 114
Адроксон 153
Азитромицин 57
Актовегин 182
Алялэстренол 62
Алупент 64, 65
Альбумин 98, 151, 183, 191
Альдактон 96
Амикацин 107, 174
Аминазин 22, 37, 44, 157, 167
Аминазол 183
Аминалон 213
Аминопептид 183
Амиодарон 80
Амоксиклав 105, 106
Ампициллин 72, 74, 105, 174
Анаприлин 21, 93, 131
Ановлар 208, 221, 228
Апрессин 34, 91
Апрофен 143
Арахиден 147
Арфонад 81
Аскорбиновая кислота 99, 123, 134, 136, 140, 199
Аспирин 85
Астемизол 119
Атрикан 59
Атропин 81, 82, 119, 140

Аугментин 105, 106
Ацетилсалициловая кислота 21, 27, 78, 85, 96, 125, 133, 193, 228

Ацетомепрегенол 237
Ацикловир 59, 60, 61, 109

Б

Бактрим 57
Баралгин 111, 114, 138, 145, 158, 166, 167
Беллатаминал 235
Беллоид 235
Бензилпенициллин 72, 73, 174, 190
Бензогексоний 94
Бисептол 40, 57
Бонафтон 69
Бриканил 138, 144, 146
Бригальдикс 96
Бруфен 28, 78, 228
Бусерелин 208, 221
Бутадион 22, 85, 228

В

Валериана 66, 118, 118, 229
Ванкомицин 75
Верапамил 131
Верошпирон 96, 97, 214, 226

Виадрил 161
Вискен 93
Витамины В₁₂ 78, 134, 201
Витамин Е 78, 123, 221, 229
Волекама 151
Вольтарен 181

Г

Галидор 158, 163, 164
Гамма-глобулин (плацентарный) 181
Ганглерон 143, 145, 165, 166, 167
Ганцикловир 59, 109
Гемитон 91, 92
Гемодез 111, 123, 152, 191, 200
Гентамицин 45, 74, 75, 107, 174, 190, 143
Гестринон 203, 208, 220
Гепарины 45, 49, 74, 78, 79, 82, 85, 133, 152
Гидралазин 91
Гидрокортизон 22, 75, 154
Гидролизат казеина 183
Гинипрал 65
Гипотиазид 39, 96, 97, 120
Глутаминовая кислота 134, 135, 221
Глюкоза с инсулином 134, 183
Гордокс 152
Гормоплекс 236
Госерелин 221
Гросептол 57

Гутимин 123, 135

Д

Даназол 203, 208, 220
Дарроу раствор 183, 192
Дегидроэрготамин 213, 214
Декапептил-ретард 221
Дексаметазон 22, 23, 62, 75, 224
Декстран-40 152
Диазепам 157, 166
Диазолин 213
Диане 224
Дибазол 91, 92, 120, 165
Дивина 236
Дигоксин 76, 77, 78, 81
Дидрогестерон 62
Дикумарин 79
Димедрол 21, 111, 118, 119, 138, 140, 154, 158, 165, 182
Динопрост 141, 150
Динопростон 122, 141
Дипидолор 166
Дипиридамол 86, 133, 184
Дипразин 45, 118, 165, 182
Дисоль 192, 200
Дифенин 18, 21, 22, 32, 42, 43, 47, 226
Дихлотиазид 45, 78, 96, 120
Дицинон 153
Допегит 91
Дроперидол 37, 81, 82, 124, 125, 140, 145, 162-165, 167
Дротаверин 66

Дюфастон 62, 198, 213, 238

Ж

Желатиноль 152, 191, 200

Железа закисное лактат 98

Жень-шень 182

З

Загам 57

Закись азота 125, 166

Зиксорин 22, 32, 123, 134

Золадекс 208, 221

И

Изоптин 94, 144

Индерал 93

Индометацин 22, 28, 45, 63,
64, 78, 109, 228

Интрадекс 151

Интролинпид 183

Й

Йоностерил 192

К

Калня хлорид 183, 192

Кальция глюконат 140, 183

Кальция хлорид 140, 183, 197

Каптоприл 94

Карбенциллин 106

Карбохолин 143

Касторовое масло 143

Кетамин 12, 162

Кетоцеф 175

Кефзол 74, 175

Кларитин 119

Кларитромицин 57

Клафоран 74, 106, 178

Клацид 57

Климара пластырь 237

Климен 236

Климонорм 236

Клиндамицин 57, 177, 190

Клиогест 236

Клион-Д 58

Кломифен 45, 200, 223, 225

Клонидин 91, 92

Клопамид 96, 97

Клофелин 48, 91, 92

Кокарбоксилаза 124, 134, 135

Компламин 132

Контрикал 152

Конферон 198

Корвалол 66

Коргликон 76, 77

Корданум 93

Кордафен 94

Коринфар 94

Ко-тримоксазол 57

Крахмал оксигидролизированный
124, 151

Кровь цельная консервированная 151

Ксаптинола никотинат 86, 132

Курантил 123, 133, 184

Л

Лазикс 81, 95, 120, 184, 192, 193

Леворин 181

Лейкоцитарная взвесь 181

Лексипр 163

Ливнал 236

Лидокаин 21, 80, 82, 94

Лизоцим 181

Лимонник 182

Линестренол 220

Линетол 146

Линкомицин 57, 74, 177

Ломодекс 152

Лонгастерил 184

Лонгачеф 178

М

Магnezия сернокислая 92, 121, 122, 124, 125, 126, 145

Макмирор 59

Макродекс 151

Максим 106, 178

Маннит 184

Марвелон 197, 224, 226

Мексидол 123

Мелоксикам 194

Меронем 178, 179

Месурид 194

Метацин 65

Металдофа 91

Метилтестостерон 208

Метилэргометрин 142, 150

Метионин 134

Метоксифлуран 159

Метродин 223

Метронидазол 57, 173, 176, 190

Микрофоллин 62, 196, 223

Мишесистон 226

Миноксидил 30, 91, 92

Мовалис 194

Н

Надолол 93

Налидиксовая кислота 110

Напроксен 193

Напросин 214, 228

Натрия бикарбонат 123, 135, 143, 183

Натрия нитропруссид 94

Натрия хлорид 80, 98, 122, 123, 124, 126, 132, 138, 140, 141, 144, 146, 150, 161, 165, 166, 167, 183, 192

Нафарелин 221

Невиграмон 110

Неодикумарин 79

Неопергонал 223

Нимесулид 194

Нистатин 181, 182

Нитроглицерин 94

Нитроксилин 110

Нифедипин 94

Новокани 33, 154, 161, 198
Новоканнамид 34, 80, 82
Нозенам 166, 167
(5)-НОК 110
Нон-овлон 200
Ноотропил 123, 203
Норколут 197, 200, 202, 208,
213, 220, 238
Но-шта 65, 111, 114, 119, 138,
143, 145, 146
Нуклеиат натрия 192

О

Обзидан 93, 235
Овестин 237
Овидон 197, 200
Оксациллин 72, 73, 75, 174
Оксенбутират натрия 135, 138,
161
Оксипрогестерон капронат
(17-ОПК) 62, 189, 200, 202,
203
Окситоцин 140, 142, 150, 166,
197
Октадин 93
Омнандрен 203
Омнопон 114
Онковертин 151
Оргаметрил 220
Орнидазол 57
Оротат калия 134
Орципреналин 64
Офлоксацин 178, 180

П

Пантопон 81, 114
Папаверин 66, 91, 92, 114, 119,
138
Парлодел 37, 213, 225, 226
Партусистен 64, 65, 124, 125,
132, 138
Пахикарпин 143
Пентазоцин 163
Пентамин 94, 125, 154, 165,
166
Пентовит 207
Пентран 159, 160, 166, 167
Пергонал 223
Пиндолол 93
Пиперациллин 178, 190, 193
Пипольфен 45, 111, 118, 138,
157, 158, 165, 166, 167, 182
Пирацетам 123
Пиридоксин 199
Пиритрамид 166
Пироксикам 193
Питуитрин 143
Плазма 123, 183
Плазмадекс 151
Плазма донорская свежеморо-
rozenная 151
Плазмостерил 183
Полиглюкин 151, 182, 191, 200
Полидес 152
Полиоксидин 152
Потесептил 57
Преднизолон 22, 75, 154, 184
Премарин 237

Примолкют-нор 208, 238
Прогестасерт 230
Прогестерон 62, 197, 213
Прогинова 236
Промедол 35, 82, 114, 125, 138,
140, 145, 146, 157, 158, 161,
163, 165, 166, 167
Пропазин 158, 161, 165, 167
Простенон 122, 141
Профазин 224
Пустырник (настойка) 66, 118

Р

Регивидон 197, 200
Резерпин 37, 44, 45, 93, 235
Реомакродекс 152
Реопирин 181
Реополиглюкин 65, 110, 123,
126, 133, 151, 182, 191, 198,
200
Ретинол ацетат 208
Рибоксин 78, 134
Рингер-Локка раствор 183, 192
Ригтодрин 64, 65, 132, 144
Рифампицин 22, 45, 57
Ровамицин 55, 191
Роцефин 74, 106, 178
Рудотель 214

С

Седуксен 66, 120, 124, 125, 138,
140, 145, 146, 158, 162, 163,
165, 166, 214

Сибазон 120, 124
Сигетин 123, 124, 140, 143
Синэстрол 138, 140, 146
Солафур 59
Солкосерил 123, 182
Солкотриховак (вакцина) 59
Сонапакс 214
Сульфатон 57
Спазмолитин 157, 166
Спарфлоксацин 57
Спирамицин 55
Спиронолактон 96
Стрептокиназа 82
Строфантин 76, 77, 81
Стугерон 235
Сумамед 57
Супрастин 111, 188, 119, 154,
182, 235
Сустанон 203

Т

Тавегил 182, 213, 235
Тазепам 235
Тазоцин 177, 178
Тактивин 181, 192, 193
Таламонал 81
Талинолол 84, 93
Таривид 178, 180
Теброфен 60
Тенонитрозол 59
Теоникол 86
Теофиллин 22, 46, 130

Тестэнаг 203
Тетрациклин 22, 42, 57, 74, 99
Тиамин бромид 140
Тиберал 57
Тиенам 178, 179
Тималин 181, 192, 193, 221
Тимолтин 192, 193
Тинидазол 59
Тобрамицин 107, 174
Токоферол 134, 207, 229
Трамал 163, 164
Тренгал 123, 184
Трилен 167
Трноксазин 66, 120, 157, 229
Трисамин 123, 135
Трисбуфер 226
Трисеквенс 183, 192, 200
Трисоль 209
Трифтазин 159, 166
Трихлорэтилен 176
Трихопол 176
Троксевазин 85, 86

У

Унитнол 123
Урегит 95, 193

Ф

Фаспикс 59
Фемоден 224, 226
Феназепам 157, 167
Фенибут 123

Фенилин 79
Фенкарол 118
Фенобарбитал 18, 22, 32, 42, 47, 126
Феностон 236
Фенотерол 64
Фентанил 12, 81, 82, 124, 125, 164, 165, 167
Ферамид 134
Ферковен 198
Ферроплекс 134, 198
Феррум лек 98, 198
Флапил 57
Флероксацин 57
Фолневая кислота 99, 123, 134, 199
Фолликулин 138, 140, 146, 196
Фоскарнет 59, 60
Фосфоформат 59
Френолон 209, 236
Фторотан 44, 125, 145, 147, 159, 160, 166, 167
Фурагин 59, 95, 110, 111
Фуросемид 28, 39, 57, 81, 95, 96, 109, 120, 193

Х

Хинин 45, 143
Хинодинс 57
Хлоракон 226
Хлосоль 183, 192
Хормоплекс 237
Хумеген 223

Ц

Целебрекс 194
Целекоксиб 194
Цетиризин 119
Цефазолин 175, 190
Цефепим 106, 178
Цефотаксим 74, 75, 106, 178
Цефтриаксон 74, 75, 106, 178
Цефуроксим 175
Цианокобаламин 99, 198
Циклопрогенова 236
Ципротерон ацетат 224
Цистенал 111, 114
Цитохром С 123, 134, 135

Э

Эленум 66, 120, 140, 229
Элеутерококк 182

Эналаприл 94
Эизапрост 141, 150
Эритромицин 22, 55, 131
Эритроцитарная масса 151, 183
Эскузан 86, 184
Эссенциале 123, 134, 221
Эстрадиола пропионат 140, 196, 197
Эстриол 237
Эстроин 196
Эстрофам 236
Этакриновая кислота 57, 95, 96, 193
Этамзилат 153
Этамизол 135
Этинилэстрадиол 62, 196, 223, 224
Эуфиллин 74, 120, 130, 184
Эфир 145

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В. В.* Перинатальная фармакология. СПб.: Логос, 1994. 464 с.
2. *Абрамченко В. В., Киселев А. Г., Аль-Хури Алат* Обезболивание родов. СПб., 1996. 181 с.
3. *Абрамченко В. В., Киселев А. Г., Орлова О. О., Абдуллаев Д. Н.* Ведение беременности и родов высокого риска. СПб., 1995. 190 с.
4. *Аветисова Л. Р.* Альгоменорея. М., 1989. 61 с.
5. *Ариас Ф.* Беременность и роды высокого риска / Пер. с англ. М.: Медицина, 1989. 655 с.
6. *Барошнев Ю. Н.* Роль гестоза в возникновении патологии плода и новорожденного // Тез. докл. «Проблемы ОПГ-гестозов». Чебоксары, 1996. С. 202.
7. *Баскаков В. П.* Клиника и лечение эндометриоза. — Л.: Медицина, 1990. 220 с.
8. *Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепяхин В. К.* Клиническая фармакология и фармакотерапия. М.: Универсум publishing. 1997. 531 с.
9. *Бороян Р. Г.* Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов // Практическое руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 1997. 224 с.
10. *Бунатяна А. А.* Руководство по анестезиологии. М.: Медицина, 1994. 656 с.
11. *Быкова Г. Ф., Пальчик Е. А.* Лечение острой гипоксии плода в родах // Акуш. и гин. 1985, № 4. С. 41–43.
12. *Вихляева Е. М.* Руководство по эндокринной гинекологии. М., 1997. 762 с.
13. *Вихляева Е. М., Василевская Л. Н.* Много матки. М.: Медицина, 1981. 159 с.
14. *Гуркин Ю. А.* Ювенильная гинекология. СПб., 1993. 40 с.
15. *Долян Г. Г., Буриази Р. А., Ванцян А. Л.* Диагностические критерии синдрома поликистозных яичников. Акуш. и гин. 1989, № 7. С. 26–28.

16. *Дуда И. В.* Нарушение сократительной деятельности матки: патогенез, терапия. Минск: Беларусь, 1989. 223 с.
17. *Елисеев О. М.* Сердечно-сосудистые заболевания у беременных. М.: Медицина, 1983. 238 с.
18. *Елисеев О. М.* Современные принципы ведения и лечения беременных, страдающих артериальной гипертензией. Тер. арх. // 1991, № 10. С. 82–89.
19. *Зак И. Р., Смекуна Ф. А.* Послеродовой сепсис // Акуш. и гин. 1986, № 8. С. 65–58.
20. *Зильбер А. П., Шифман Е. М., Павлов А. Г.* Преэклампсия и эклампсия. Петрозаводск, 1997. 51 с.
21. *Иванов И. П.* Основные этапы комплексной интенсивной терапии гестозов // Акуш. и гин. 1988, № 6. С. 71–74.
22. *Игнатов Ю. Д., Зайцев А. А., Михайлович В. А.* Адренергическая анальгезия. СПб, 1994. 215 с.
23. *Каркищенко Н. Н.* Фармакологические основы терапии. М.: ИМР Медицина, 1996. 560 с.
24. *Карпов О. И., Зайцев А. А.* Риск применения лекарств при беременности и лактации. СПб.: БХВ, 1998. 352 с.
25. *Козлова В. И., Пухнер А. Ф.* Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий. М., 1995. 317 с.
26. *Краснопольский В. И.* Кесарево сечение. М.: Медицина, 1997. 285 с.
27. *Крымская М. Л.* Климактерический период. М.: Медицина. 1988. 272 с.
28. *Кузнецова М. И.* Предменструальный синдром // Гинекологическая эндокринология. М., 1980. С. 368–396.
29. *Кузнецова И. В., Стрижаков А. Н.* Роль гипоталамического синдрома периода полового созревания в патогенезе поликистозных яичников // Акуш. и гин. 1996, № 2. С. 7–10.
30. *Кукес В. Г.* Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР, Медицина, 1999. 528 с.
31. *Кулаков В. И., Зак И. Р., Куликова Н. Н.* Послеродовые инфекционные заболевания. М.: Медицина, 1984. 164 с.
32. *Кьюмерле Х. П., Брайдел Ю.* Клиническая фармакология при беременности. Т. 2. М.: Медицина, 1988. 341 с.
33. *Ландяховский Ю. Д.* Гормональная терапия и состояние стероидных рецепторов матки при миоме // Акуш. и гин. 1986, № 2. С. 10–17.

34. *Львов Н. Д., Самойлович Е. О.* Комбинированная терапия герпесвирусной инфекции // *Вопр. вирусол.* 1992, № 1. С. 8–10.
35. *Мауров И. И.* Актуальные вопросы диагностики и лечения хламидийных инфекций. М., 1990. С. 81–83.
36. *Мартин Ф. И., Феерлей К. Ф. и др.* Экстрагенитальные заболевания во время беременности: клиническая патология беременности и новорожденного. М., 1986. С. 190–211.
37. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. Т. 1 и 2. 14-е издание. М.: ООО «Изд-во Новая Волна», 2000. 1148 с.
38. *Менделевич Д. М., Менделевич В. Д.* О некоторых механизмах формообразования предменструального синдрома // *Казанский мед. журнал.* 1986, № 1. С. 34–35.
39. *Митев Л., Митчева-Соева, Смилов И.* Обезболивание, реанимация и интенсивное лечение в акушерстве. София: Медицина и физкультура. 1986. 124 с.
40. *Михайленко Е. Т.* Слабость родовой деятельности. Киев: Здоров'я, 1978. 167 с.
41. *Михайлов И. Б.* Основы рациональной фармакотерапии. СПб.: Фолиант, 1999. 480 с.
42. *Михайлов И. Б.* Клиническая фармакология. СПб.: Фолиант, 2000. 528 с.
43. *Moир Д. Д.* Обезболивание родов / Пер. с англ. М.: Медицина, 1985. 184 с.
44. *Периченко М. И.* Диагностическая и лечебная тактика при калькулезном пиелонефрите у беременных // *Акуш. и гин.* 1988, № 6. С. 60–62.
45. *Радзинский В. Е., Смалько П. Я.* Биохимия плацентарной недостаточности. Киев: Здоров'я, 1987. 187 с.
46. *Ретина М. А.* Разрыв матки. М.: Медицина, 1984. 204 с.
47. *Ретина М. А.* Кровотечения в акушерской практике. М.: Медицина, 1986. 174 с.
48. *Савельева Г. М.* Современные аспекты перинатологии // *Акуш. и гин.* 1984, № 6. С. 12–15.
49. *Савельева Г. М., Антонова Л. В.* Острые воспалительные заболевания внутренних половых органов женщины. М.: Медицина, 1987. 160 с.

50. Савельева Г. М., Федорова М. В. Профилактика и лечение плацентарной недостаточности // *Акуш. и гин.* 1985, № 12. С. 66–69.
51. Савельева Г. М., Шалина Р. Н., Дживелегова Г. Д. Принципы профилактики и лечения ОПГ-гестозов // *Акуш. и гин.* 1992, № 3–7. С. 14–17.
52. Савищева А. М. Хламидиоз — болезнь молодых // *Материнство.* 1996, № 2. С. 14–16.
53. Савищева А. М., Башмакова М. А. Урогенитальный хламидиоз у женщины и его последствия. Изд-во НГМА. 1998. 180 с.
54. Серов В. Н., Стрижаков А. Н., Маркин О. А. Практическое акушерство. М.: Медицина, 1989. 238 с.
55. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности. М.: Медицина, 1984. 231 с.
56. Сидорова И. С. Многа матки. М.: Медицина, 1985. 189 с.
57. Сметник В. П., Гумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. СПб., «Сотис», 1995. 223 с.
58. Сметник В. П., Ткаченко Н. М. и др. Климактерический синдром. М.: Медицина, 1988. 288 с.
59. *Справочник Видаль.* Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис, 2000. 1408 с.
60. Старостина Т. А., Голоцанова О. В. Аномалии родовой деятельности // *Акуш. и гин.* 1989, № 2. С. 73–76.
61. Степаньковская Г. К., Сольский С. П. Послеродовая инфекция. Киев: Здоров'я, 1989. 134 с.
62. Стрижаков А. Н., Подзолкова Н. М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. М.: Медицина, 1996. 255 с.
63. Стрижова Н. В., Дюгеев А. Н., Заварзина О. О. Современные аспекты так называемых поздних гестозов // *Вестн. Рос. ассоц. акуш. гин.* 1988, № 1. С. 84–87.
64. Тараховский М. Л., Михайленко Е. Т. Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Киев: Здоровье, 1985. 218 с.
65. Федоров С. М., Кишова М. К., Резайкина А. В. Современные аспекты лечения герпетической инфекции // *Вестн. дерматол.* 1994, № 4. С. 31–33.
66. Федорова М. В. Диагностика и лечение внутриутробной гипоксии плода. М.: Медицина, 1982.

67. Федорова М. В., Калишников Е. П. Плацента и ее роль при беременности. М.: Медицина, 1986. 253 с.
68. Хаджицаева Э. Д. Перитонит после кесарева сечения. СПб., 1998. 35 с.
69. Черепова В. И. Диагностика и лечение хламидийной инфекции у беременных, рожениц, родильниц и новорожденных // Автореф. дис. канд. мед. наук. Харьков, 1988. 22 с.
70. Чернуха Е. А. Родовой блок. М.: Медицина, 1991. 284 с.
71. Шехтман М. М. Заболевания почек и беременность. М.: Медицина, 1980. 183 с.
72. Шехтман М. М. Экстрагенитальная патология и беременность. Л.: Медицина, Ленингр. отд., 1987. 225 с.
73. Штыров С. В. Лапароскопия в диагностике и лечении острых воспалительных заболеваний придатков матки // Акуш. и гин. 1996, № 5. С. 29–33.
74. Ярославский В. К., Гуркин Ю. А. Неотложная гинекология детей и подростков. СПб.: Гиппократ, 1997. 224 с.
75. Ярославский В. К., Михайлов И. Б. Экстремальные состояния в акушерстве // Учебное пособие. СПб., 1995. 66 с.
76. Baratt-Connor E., Wingard D. Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in 1980s // Amer. Med. Ass. 1989. Vol. 268, № 14, P. 2095–2100.
77. Decker K., Hirsch H. A. Antibiotische Behandlung schwerer Infektionen in Gynacologie und Geburtshilfe // Gynecol. Prax. 1989. Vol. 13, № 1. P. 1–10.
78. Faro S. Antibiotic usage in pelvic infections // An overview. J. reprod. Med. 1988. Vol. 33, Suppl. 6. P. 566–570.
79. Finn J., Christiansen C., Trausbol J. Treatment of postmenopausal osteoporosis. a controlled therapeutical trial comparing oestrogen / gestagen 1,25 dihydroxylvitamin D₃ and calcium // Clin. Endocrinol., 1982, № 16. P. 515–524.
80. Landers D. V., Sweet R. L. Current trends in the diagnosis and treatment of tuboovarian abscess // Amer. J. Obstet gynaecol. 1995. № 15. P. 1098–1110.
81. Mayer H. O., Burmucic R. Anaerobe Keime in gynakologischen Untersuchungsmaterial. Haufigkeit und klinische Bedeutung // Zbl. gynecol. 1987. Vol. 109. № 18. P. 1118–1125.

82. Mecke H. Semm K. Pelviscopische Behandlung abszedierender Entzündungen im kleinen Becken // Geburtsh. Frauenheilk. 1988. Vol. 48. № 7. P. 479-482.

83. New concepts in the diagnosis and treatment of genital endometriosis / Ed. by Mettler Lancaster: Parphenon Publ. Group. 1988. 68 p.

84. Schriock E., Monroe S., Henzl M. et. al. Treatment of endometriosis with a potent agonist of the gonadotropin-releasing hormone (Maferelein) // Fertil. Steril. 1985. Vol. 44. № 5. P. 583-588.

85. Washington A. E., Wasserheit J. T. Preventing pelvic inflammatory disease // JAMA. 1991. № 226. P. 2571-2580.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1. Общие вопросы клинической фармакологии и особенности кинетики лекарственных препаратов при беременности (<i>д.м.н., профессор И. Б. Михайлов</i>)	5
1.1. Фармакодинамика лекарств	5
1.2. Фармакокинетика лекарств	6
1.3. Характеристика наиболее часто применяемых путей введения лекарств	8
1.4. Связывание с белками плазмы крови и распределение лекарственных средств	17
1.5. Элиминация лекарственных средств	20
Глава 2. Взаимодействие лекарств (<i>д.м.н., профессор И. Б. Михайлов</i>)	27
Глава 3. Нежелательные эффекты лекарств (<i>д.м.н., профессор И. Б. Михайлов</i>)	29
3.1. Нежелательные эффекты, возникающие при терапевтической концентрации препаратов в плазме крови	31
3.2. Нежелательные эффекты, возникающие при токсической концентрации препаратов в плазме крови	35
3.3. Неблагоприятное влияние лекарств в терапевтической и/или токсических дозах на репродуктивную функцию, эмбрио-, терато- и фетогенез	36
3.3.1. Неблагоприятное влияние лекарственных средств на репродуктивную функцию	36
3.3.2. Неблагоприятное влияние лекарств на эмбриогенез	38
3.3.3. Неблагоприятное влияние лекарств на тератогенез	40

3.3.4. Неблагоприятное влияние лекарств на фетогенез	47
3.4. Нежелательные эффекты, возникновение которых не связано с величиной концентрации лекарств в плазме крови	48
Глава 4. Методы оценки эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов (д.м.н., профессор И. Б. Михайлов)	50
Глава 5. Применение лекарственных средств в акушерской практике (д.м.н., профессор И. Б. Михайлов, д.м.н., профессор В. К. Ярославский)	52
5.1. Лекарственная терапия при невынашивании беременности	52
5.2. Использование лекарственных средств у беременных женщины с экстрагенитальной патологией	66
5.2.1. Болезни сердца у беременных	66
5.2.2. Болезни сосудов у беременных	83
5.2.3. Болезни почек у беременных	87
5.3. Фармакотерапия при позднем токсикозе беременных	115
5.3.1. Лечение водянки беременных	118
5.3.2. Лечение нефропатии	120
5.3.3. Лечение преэклампсии	124
5.3.4. Лечение эклампсии	125
5.4. Лечение плацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии плода	126
5.5. Лекарственная коррекция аномалий родовой деятельности	136
5.5.1. Патологический прелиминарный период	137
5.5.2. Слабость родовой деятельности	139
5.5.3. Чрезмерно сильная родовая деятельность	143
5.5.4. Дискоординированная родовая деятельность	145
5.6. Лечение акушерских кровотечений	147
5.7. Медикаментозное обезболивание родов	154
5.7.1. Обезболивание нормальных родов	157
5.7.2. Обезболивание осложненных родов	165
5.8. Фармакотерапия послеродовых заболеваний	167

Глава 6. Применение лекарственных средств в гинекологической практике (д.м.н., профессор В. К. Ярославский, д.м.н., профессор Н. Б. Михайлов)	185
6.1. Лечение воспалительных заболеваний придатков матки	185
6.2. Лекарственная терапия дисфункциональных маточных кровотечений	195
6.2.1. Ювенильные маточные кровотечения	195
6.2.2. Дисфункциональные маточные кровотечения репродуктивного возраста	199
6.2.3. Маточные кровотечения в пременопаузальном возрасте	201
6.3. Лечение миомы матки	204
6.4. Лечение предменструального синдрома	209
6.5. Лекарственная терапия эндометриоза	214
6.6. Лечение поликистоза яичников	221
6.7. Лечение альгодисменорей	226
6.8. Использование лекарственных средств в климактерический период	230
Алфавитный указатель	239
Литература	247

И. Б. Михайлов,
В. К. Ярославский

**ОСНОВЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ
В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ**

(Руководство для врачей)

Редактор *Крашениникова М. Г.*
Корректор *Нестерчук Н. И.*
Оригинал-макет *Арефьев С. В.*

ИКФ «Фоллиант».
198020, Санкт-Петербург, Нарвский пр., 18, оф. 501.

Лицензия ЛР № 062429 от 01.04.98

Подписано в печать 28.12.2000. Формат 70×100¹/₃₂.
Объем 8 печ. л. Печать офсетная.
Гарнитура «Петербург». Тираж 5000 экз.
Заказ № 2578.

Отпечатано с диапозитивов
в ГПП «Печатный двор» Министерства РФ по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.
197110, Санкт-Петербург, Чкаловский пр., 15.