

НЕОТЛОЖНЫЕ ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫЕ СОСТОЯНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ И ИХ ЛЕЧЕНИЕ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Профессор А.А. ВЕРТКИН, профессор О.Н. ТКАЧЕВА, к.м.н. Е.В. КРИВЦОВА, Р.Ю. ВОЛОХОВА

*Московский государственный медико-стоматологический университет,
Российская Федерация*

Статья посвящена проблемам фармакотерапии наиболее частых неотложных экстрагениальных заболеваний у беременных женщин. Показано, что при оказании неотложной медицинской помощи беременной важно особенно тщательно взвешивать ожидаемую пользу и потенциальный риск применения каждого конкретного препарата для матери и ребенка.

В настоящее время проблема экстрагениальной патологии и ее лечения у беременных становится все более актуальной. Это объясняется увеличением числа немолодых первородящих женщин и успехами современной медицины, позволяющей при условии правильного ведения беременности иметь здоровое потомство женщинам с разными заболеваниями. Существование проблемы подтверждают данные о том, что до 45% беременных имеют заболевания внутренних органов, а 60–80% регулярно принимают те или иные лекарства, в среднем четыре лекарственных препарата, не считая витаминов, минералов и биологически активных добавок, при том, что 4,1–5% врожденных аномалий у новорожденных связано с приемом лекарственных средств [1].

В 1956–1958 гг. в странах Европы получил распространение в качестве препарата с анксиолитическим и снотворным эффектом талидомид (контерган, диставаль, ковадон, талимол, софтенон). На тот период это был один из самых прогрессивных и наиболее изученных препаратов. Однако начиная с 1959 г. в этих странах стали появляться случаи врожденных уродств, так называемая фокомелия, не встречавшаяся в предшествующие десятилетия. В 1959 г. было зафиксировано 17 таких случаев, в 1960 г.— 126, в 1961 г.— 477. Основное количество случаев было зафиксировано в ФРГ. При ретроспективном анализе было установлено, что 20% женщин, родивших детей с фокомелией, принимали контерган, а при повторном, более углубленном опросе уже 50% женщин вспомнили о приеме этого препарата. В 1961 г. появились сообщения о тератогенном действии талидомида, который в 1962 г. был полностью устранен с фармацевтического рынка. В 2002 г. появились серии случаев рождения детей с фокомелией уже в странах Южной Америки. Всего вследствие приема талидомида в 46 странах родилось более 10 тыс. детей с врожденными уродствами. Самый высокий процент фокомелии был зафиксирован в семьях врачей. С этого времени стал распространяться страх перед применением лекарств во время беременности и одновременно проявился недостаток сведений о возможности лечения беременных.

Экстрагениальная патология является причиной осложненного течения беременности и родов у 14–32% женщин [2]. Среди заболеваний внутренних органов при беременности выделяют [1] следующие:

1. *Заболевания сердечно-сосудистой системы:* манифестация приобретенных клапанных пороков сердца, бактериальный эндокардит, аритмии, артериальная гипертензия — предсуществующая и гестационная. Всего заболевания сердечно-сосудистой системы составляют 20–30% в структуре материнской смертности (ВОЗ, 2003).

2. *Заболевания почек:* пиелонефрит встречается в 10–15% случаев, хронический гломерулонефрит в 0,1–0,2, мочекаменная болезнь — также в 0,1–0,2% случаев.

3. *Анемии* отмечаются у 15–20% беременных и часто становятся причиной преждевременных родов, гипотрофии плода, кровотечений из родовых путей [2].

4. *Сахарный диабет* различных типов — I, II типов, гестационный — диагностируется в 0,1–0,3% случаев.

5. *Бронхиальная астма* наблюдается у 0,4–1% женщин, у 32–34% из них ее течение утяжеляется в период беременности и у 27% представляет угрозу прерывания беременности, развития гестоза, транзитной одышки плода, гипоксии и перинатальной смертности [3].

6. *Ревматоидный артрит.*

7. *Тромбоэмболический синдром.*

8. *Тромбоцитопения* (иммунная и гестационная).

К приведенному списку добавляются различные неотложные состояния, при которых женщина, как правило, обращается к скорой медицинской помощи (СМП). В urgentных ситуациях врач СМП, в отличие от терапевта или гинеколога, должен решить две задачи: оказать квалифицированную неотложную помощь и одновременно обезопасить женщину и ее будущего ребенка как от последствий заболевания, так и от последствий лечения. И если для решения первой задачи у опытного врача обычно существует определенный алгоритм действий, то вторая вносит в этот алгоритм существенные коррективы. Данные, полученные на выборке из общей популяции, переносятся на беременных с определенной долей условности, а отсутствие доказательной базы снижает уровень обоснованности всех лечебных рекомендаций. Если к этому добавить известные тератогенные и токсические влияния лекарственных препаратов на плод, этические аспекты изучения действия лекарств у беременных и их небезопасность для плода, в том числе

и в последующих поколениях, даже в условиях самых тщательных лабораторных испытаний, становятся понятными трудности, возникающие при лечении заболеваний у беременных.

В литературе (BNF No46 App. 4 Pregnancy) приводятся следующие принципы использования медикаментозной терапии при беременности:

Применение лекарства возможно только в случае, если польза от него для матери выше риска вреда для плода.

Применения любых лекарств следует избегать в первом триместре беременности.

Лекарства, безопасность которых при беременности доказана, необходимо предпочитать новым и неисследованным препаратам.

Любой препарат следует назначать в минимальной терапевтической дозе.

Меньшинство препаратов имеют доказанную тератогенность, но ни один препарат не может считаться абсолютно безопасным на ранних сроках беременности.

При угрожающих для жизни матери состояниях выбирается любая показанная в этой ситуации терапия.

Согласно классификации безопасности лекарственных препаратов при беременности Food and Drug Administration (FDA) лекарственные препараты разделяются на соответствующие категории [4], представленные в табл. 1.

К категории X относятся лекарственные средства, абсолютно противопоказанные в период беременности: аминоптерин, андрогены, диэтилстилбестрол, дисульфирам, эрготамин, эстрогены, газовые анестетики (галотан), йод 131, метилтестостерон, прогестины, хинин, талидомид, триметадон, ретиноиды.

К категории D относятся лекарственные средства, обладающие тератогенным действием: антибиотики (стрептомицин и тетрациклин); антидепрессанты (литий, диазепам, нортриптилин, имипрамин); анальгетики (аспирин, индометацин); антикоагулянты (варфарин); противосудорожные препараты (фенобарбитал, вальпроат натрия, фенитоин, этосуксимид); гипотензивные препараты (хлортиазид, резерпин); противомаларийные препараты (хлорохин); противоопухолевые препараты (азатиопирин, бусульфан, хлорамбуцил, 5-фторурацил, меркаптопурин, метотрексат, винкристин, колхицин); гипогликемические препараты (хлорпропамид); транквилизаторы (хлордиазепоксид, мепробамат); антифибринолитические препараты (метимазол) и витамины (витамин А в дозах свыше 10 000 МЕ в сутки).

Из приведенного выше списка заболеваний становится понятным, что чаще всего врач СМП встречается в своей практике со следующими неотложными состояниями у беременных:

- гипертонический криз;
- декомпенсация пороков сердца, в том числе различные виды сердечных аритмий;
- почечная колика;
- обострение бронхиальной астмы.

Артериальная гипертензия и гипертонический криз. Для обозначения артериальной гипертензии у беременных Working Group on High Blood Pressure in

Pregnancy в 2000 г. разработана классификация гипертензивных состояний [5], которая включает следующие формы: хроническую гипертензию, преэклампсию-эклампсию; преэклампсию, наложившуюся на хроническую гипертензию и гестационную гипертензию, которую подразделяют на преходящую гипертензию беременных — нет гестоза ко времени родов и АД возвращается к норме к 12 нед после родов (ретроспективный диагноз) — и хроническую гипертензию, при которой подъем АД после родов сохраняется.

Под хронической гипертензией подразумевается гипертензия, присутствовавшая до беременности или диагностируемая до 20-й нед гестации. Гипертензией считается артериальное давление (АД), равное или большее 140 мм рт. ст. для систолического артериального давления (САД) и 90 мм рт. ст.— для диастолического артериального давления (ДАД). Гипертензия, диагностированная впервые во время беременности,

Таблица 1

Категории лекарственных средств для использования в период беременности

Категория FDA	Критерии
A	Контролируемые исследования у беременных женщин не продемонстрировали риска для плода при применении в первом триместре беременности (при отсутствии доказательств риска применения препарата в более поздние сроки). Возможность вреда для плода представляется сомнительной
B	Исследования на животных либо не выявили риска для плода, но при этом нет данных, полученных в ходе контролируемых исследований у беременных женщин, либо в исследованиях на животных отмечалось неблагоприятное влияние (кроме снижения фертильности), которое не было подтверждено в ходе контролируемых исследований у женщин в первом триместре беременности (при отсутствии доказательств наличия риска в другие триместры)
C	Для этих препаратов в исследованиях на животных выявлен риск для плода (тератогенный, эмбриогенный или иной эффект) при отсутствии контролируемых исследований либо данные лабораторного тестирования на животных отсутствуют. Лекарство следует назначать только в том случае, когда необходимость его применения оправдывает потенциальный риск для плода
D	Имеется доказанный риск неблагоприятного воздействия на плод, однако ожидаемый эффект препарата у беременной женщины позволяет идти на этот риск (например, жизнеугрожающие состояния). Препараты могут быть использованы только при отсутствии другой, более безопасной альтернативы
X	Исследования на человеке или животных продемонстрировали неблагоприятное влияние на плод или имеются достоверные данные о таком влиянии, полученные эмпирическим путем, а неблагоприятное воздействие препарата перевешивает возможную выгоду. Препараты не должны назначаться беременным женщинам

но не исчезающая после родов, также классифицируется как хроническая гипертензия.

Специфический для беременности синдром гестоза обычно возникает после 20-й нед гестации. Синдром определяется по возрастанию уровня АД (гестационный подъем АД), сопровождающемуся протеинурией. Гестационное повышение АД определяется как САД выше 140 мм рт.ст. и ДАД выше 90 мм рт. ст. у женщин, имевших нормальное давление до 20 нед беременности. Несмотря на очевидность негативного влияния АГ на течение беременности и ее исход, существует мнение, что гипотензивная терапия может ухудшить маточно-плацентарный кровоток, что сопряжено с риском нарушения развития плода [6; 7].

За последние 30 лет проведено несколько исследований, в которых сравнивали ведение беременных с легкой хронической АГ с применением гипотензивной терапии и без таковой [7–9]. Согласно одним наблюдениям гипотензивная терапия не уменьшила частоту развития преэклампсии, преждевременных родов, отслойки плаценты или перинатальную смертность. Более того, лечение АГ нивелирует такой существенный маркер гестоза, как повышенное АД, создавая картину ложного благополучия [8; 9].

В других исследованиях отмечено, что гипотензивная терапия позволяет предотвратить прогрессирование гипертензии и уменьшить риск возникновения на ее фоне гестоза, особенно при наличии почечной недостаточности и длительного течения АГ [7; 9; 11]. Сторонники назначения гипотензивной терапии считают, что при длительной АГ, требующей приема больших доз гипотензивных средств, и с клиническими признаками повреждения органов-мишеней во время наступившей беременности гипотензивная терапия должна быть продолжена. Более того, при тяжелой хронической АГ без адекватной гипотензивной терапии в первом триместре отмечается высокая материнская смертность, увеличивается до 50% частота потерь плода, повышается риск отслойки плаценты [12].

Эксперты рабочей группы по изучению АГ при беременности [13] показаниями для назначения гипотензивной терапии считают уровень САД не менее 150 мм рт. ст., а ДАД не менее 100 мм рт. ст. или наличие клинических признаков поражения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, почечная недостаточность). В соответствии с другими данными гипотензивную терапию следует назначать при уровне АД более 170/110 мм рт. ст. [14]. При легкой АГ (до 150/100 мм рт. ст.) прогноз для плода благоприятен и специального лечения не требуется. При умеренной АГ (до 180/110 мм рт. ст.) прогноз для плода сомнителен и назначается лечение; при тяжелой АГ (180/110 мм рт. ст. и выше) прогноз для плода неблагоприятный, назначается стационарное лечение со второй половины беременности, а при прогрессирующем поражении органов-мишеней (почки, сетчатка) беременность прерывается [15].

Спектр лекарственных препаратов, используемых в лечении артериальной гипертензии беременных (препараты центрального действия — метилдопа, клонидин, антагонисты кальция, β-блокаторы, миотропные спазмолитики) несколько отличается от такового для небеременных. При сравнении эффектов

приведенных гипотензивных средств без доказанного тератогенного эффекта (развитие тяжелой артериальной гипертензии, материнской и перинатальной смертности) ни одно из них не имело преимуществ перед другими и все указанные гипотензивные препараты одинаково снижали риск развития тяжелой гипертензии [7; 18].

β-блокаторы. Больше всего вопросов связано с возможностью применения β-блокаторов у беременных с АГ. На примере этой группы препаратов хорошо прослеживаются основные проблемы, возникающие при решении вопроса о возможности применения определенного лекарственного средства у беременных.

Несомненными достоинствами β-блокаторов являются постепенное начало гипотензивного действия, отсутствие влияния на ОЦК, отсутствие постуральной гипотензии, уменьшение частоты возникновения респираторного дистресс-синдрома у новорожденных, снижение количества госпитализаций беременных, значительное снижение частоты развития тяжелой гипертензии, сведения о снижении частоты протеинурии. В то же время при назначении β-блокаторов в редких случаях у плода и новорожденного отмечены брадикардия, гипотензия, гипогликемия, угнетение дыхания, задержка внутриутробного развития плода [8].

Исследования безопасности. По эффективности и безопасности β-блокаторов при АГ у беременных проведено два больших метаанализа [16; 17]. Первый включил 40 исследований (3797 женщин), в нем сравнивали различные гипотензивные препараты (в том числе и β-блокаторы) друг с другом или с плацебо. Результатом этих исследований явилось отчетливое снижение риска развития тяжелой гипертензии при лечении легких и умеренных ее форм. Однако гипотензивная терапия при этом не отразилась на исходах для матери и плода (развитии осложнений артериальной гипертензии, перинатальной смертности) [16]. Второй метаанализ включил 27 исследований (2400 женщин) и был посвящен сравнению β-блокаторов с другими гипотензивными препаратами и с отсутствием лечения. В результате не отмечено четкой разницы в частоте усугубления гипертензии и присоединении гестоза при использовании разных гипотензивных препаратов [17]. При сравнении β-блокаторов с плацебо выявлено существенное снижение частоты тяжелой гипертензии, снижение частоты госпитализации. При этом было отмечено очень небольшое количество побочных эффектов. Однако благоприятное впечатление от приведенных результатов практически сводится на нет тем фактом, что большинство из этих исследований было недостаточно хорошо спланировано, качество их зачастую было низким: двойной слепой метод использовался лишь в 5 исследованиях. В описании многих исследований не даны материалы о влиянии терапии β-адреноблокаторами на перинатальную летальность, преждевременные роды, мало данных относительно исходов для матери. Было лишь упомянуто о нескольких случаях неблагоприятных исходов с развитием преэклампсии и HELLP-синдрома. В каждое исследование было включено небольшое количество женщин — в среднем 60 (от 20 до 200) [16; 17].

Сравнение с другими препаратами. 11 клинических исследований (787 женщин), в которых проводи-

лось сравнение β -блокаторов с метилдопой, показали, что терапия β -блокаторами снижает частоту госпитализаций женщин. Кроме того, в ряде исследований показано, что применение β -блокаторов уменьшает частоту респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Механизм этого феномена непонятен, неясно, влияют ли β -блокаторы напрямую на легкие плода. В целом было показано, что β -блокаторы не более эффективны, чем метилдопа, но, очевидно, одинаковы по безопасности с точки зрения исходов для матери (развитие тяжелой артериальной гипертензии и развитие осложнений артериальной гипертензии) и плода (перинатальная летальность) [17]. Однако метилдопе отдают предпочтение как средству первой очереди многие клиницисты не только на основании данных о стабильности маточно-плацентарного кровотока и гемодинамики плода, но и на основании 7,5-летнего наблюдения за детьми, не проявившими никаких отсроченных неблагоприятных эффектов развития после получения их матерями метилдопы во время беременности [9]. Относительно β -блокаторов пока имеется крайне мало информации о долгосрочной безопасности их применения для ребенка.

Важным моментом является отсутствие влияния β -блокаторов на объем циркулирующей крови (ОЦК). Это позволяет использовать данную группу гипотензивных препаратов при гестозе, который сочетается с уменьшением ОЦК [13]. Есть сведения о том, что β -блокаторы снижают частоту протеинурии [13], в других источниках, напротив, приводятся данные о том, что назначение β -блокаторов не влияет на частоту развития гестоза [17]. Этот вопрос также можно решить только с помощью масштабного и грамотно спланированного исследования.

Побочные эффекты. В ряде случаев применение β -блокаторов приводило к брадикардии у плода. В некоторых клинических исследованиях указывается на развитие задержки внутриутробного развития плода. Есть данные о том, что задержка внутриутробного развития возникает лишь при назначении β -блокаторов в первом и в начале второго триместра беременности [12]. Но в 2000 г. был проведен метаанализ ряда последних клинических исследований по β -блокаторам, показавший, что задержка внутриутробного развития плода обусловлена не эффектом β -блокаторов, а снижением АД в результате гипотензивной терапии, независимо от используемого средства.

Таким образом, на примере β -блокаторов видны основные проблемы, связанные с использованием лекарственных препаратов у беременных:

1) нет убедительных исследований безопасности применения препарата у беременных (контролируемое исследование на больших выборках) с описанием влияния препарата на состояние матери, плода и исход беременности;

2) нет долгосрочного опыта применения и убедительных ретроспективных исследований отдаленных эффектов применения препарата (наблюдение за детьми, матери которых применяли препарат).

Неотложные состояния при АГ у беременных.

При неотложных состояниях, а именно в случаях, когда САД выше 169 мм рт. ст. или ДАД выше 109 мм рт. ст., беременная женщина нуждается в неотложной терапии.

Во всех случаях гипертонического криза внутривенный путь введения препаратов безопаснее, а коррекция дозы и времени введения позволяет в экстренных ситуациях добиться управляемой гипотензии [22].

Во время беременности нельзя применять ингибиторы АПФ (по FDA относятся к классу С в I триместре и D — во II, III триместрах) из-за опасности задержки внутриутробного развития плода, олигогидрамниона, неонатальной почечной недостаточности и неонатальной гибели плода [22]. Хотя и нет данных, касающихся применения *антагонистов рецепторов ангиотензина II*, их неблагоприятные эффекты, очевидно, будут сходными с таковыми у ингибиторов АПФ, поэтому следует избегать назначения и этих препаратов.

Нет достаточно аргументированных показаний для назначения *миноксидила* и *празозина* (класс С по FDA). Тем не менее в одном из сообщений врожденные аномалии плода связывают с применением миноксидила [22].

Препараты, применяемые у беременных

Лабеталол (класс С по FDA) — β -блокатор с сосудорасширяющим эффектом, практически не проникающий через плаценту и не вызывающий брадикардии плода [11]. Это его главное отличие от других β -блокаторов, которые проникают через плаценту и в материнское молоко, вызывая основные побочные эффекты. В некоторых исследованиях показано, что при тяжелой гипертензии беременных лабеталол безопаснее, чем гидралазин [23]. Лабеталол вводят внутривенно в дозе 20 мг; при недостаточности эффекта спустя 10 мин вводят 40 мг и затем по 80 мг через каждые 10 мин еще 2 раза. Максимально вводят 220 мг. Если нужный результат не достигнут, необходимо сменить препарат. Лабеталол нельзя назначать женщинам с бронхиальной астмой и сердечной недостаточностью.

Гидралазин (класс С по FDA) — высокоэффективный артериальный вазодилататор, он безопасен как для матери, так и для плода, максимальный эффект достигается через 20 мин, длительность действия — в пределах 8 ч. Препарат вводится в дозе 5 мг внутривенно в течение 1–2 мин. При необходимости через 20 мин возможно повторное введение [5].

Использования *диуретиков* следует избегать из-за опасности снижения ОЦК, что может привести к гипоперфузии плаценты. Их применение можно обсуждать при выраженных отеках и только в комбинации с другими препаратами, а при преэклампсии диуретики противопоказаны.

Применение *сульфата магния* (класс В по FDA) целесообразно только при преэклампсии. Все *блокаторы кальциевых каналов* (класс С по FDA) стоит использовать для лечения тяжелой гипертензии, резистентной к другим видам терапии. *Нифедипин* действует быстро, вызывая значительное снижение АД в течение 10–20 мин после приема per os. Начальную дозу 10 мг при необходимости повторяют через 30 мин. Хотя нифедипин имеет желаемый гемодинамический эффект, его быстродействующие формы (капсулы, содержащие жидкий препарат) не были одобрены для лечения гипертензии и неотложных гипертензивных состояний [22].

Нитропруссид натрия (класс С по FDA) применяют в тех редких случаях, когда не достигается эффект

от перечисленных выше средств или есть признаки гипертензионной энцефалопатии. Препарат вводят в дозе 0,25 мкг/кг/мин, максимальная доза составляет 5 мкг/кг/мин. При использовании препарата более 4 ч может наступить отравление плода цианидом [22].

Аритмии — одно из наиболее частых urgentных состояний, возникающих при беременности. В основном встречаются тахикардии. Предрасположенность беременной к аритмии определяется прямым электрофизиологическим влиянием гормонов на сердце, гемодинамическими изменениями, гипокалиемией и предсуществующими заболеваниями сердца. При оказании помощи следует помнить, что, с одной стороны, любой антиаритмический препарат проникает через плаценту и воздействует на плод, с другой — у беременных часто возникают пароксизмы наджелудочковой тахикардии, не нуждающиеся в лечении [26].

Беременным нельзя назначать следующие антиаритмики.

Хинидин (класс D по FDA). Описаны тромбоцитопения, преждевременные роды и поражение восьмой пары черепных нервов плода. Экскретируется с грудным молоком и может накапливаться в печени новорожденного. Американская академия педиатрии признала хинидин противопоказанным при лактации.

Прокаинамид (класс C по FDA) не имеет явных тератогенных эффектов. Однако при длительном использовании вызывает иммунологические изменения в организме плода.

Дизопирамид (класс C по FDA) известен как препарат, вызывающий преждевременные роды. Он обнаруживается в грудном молоке, а также в крови и моче ребенка. Американская академия педиатрии признала дизопирамид противопоказанным при лактации.

Мексилетин (класс C по FDA) не используется у беременных, так как способен вызывать неонаталь-

ную гипогликемию. Он также проникает через плаценту и в грудное молоко.

Амиодарон (класс D по FDA) имеет большой период полужизни, вызывает нарушения функции щитовидной железы у ребенка и у матери, брадикардию, удлинение интервала P-Q, преждевременные роды и гипотрофию плода [24].

Препараты выбора при аритмиях сердца

Аденозин (класс C по FDA), эффективность которого при суправентрикулярной тахикардии с механизмом re-entry достигает 90%. В исследованиях не выявлено негативного влияния аденозина на мать или ребенка [24].

Дигоксин (класс C по FDA) — проникает через плаценту, и во второй половине беременности его концентрация в крови плода сравнима с таковой у матери. Кроме того, дигоксин обнаруживается в грудном молоке. Тем не менее широко используется при мерцательной аритмии у беременных [24].

Блокаторы кальциевых каналов (класс C по FDA). В основном во время беременности применяются **верапамил** и **дилтиазем**. Они эффективны при атриовентрикулярной узловой тахикардии и при тахиформмах мерцания и трепетания предсердий для урежения ритма сокращений желудочков. Верапамил эффективен также при идиопатической вентрикулярной тахикардии. Для обоих препаратов не описаны негативные эффекты для плода, а для матери существует опасность гипотензии, особенно при внутривенном введении [24].

Лидокаин (класс B по FDA) широко используется при желудочковых аритмиях у беременных. Он обнаруживается в крови плода и может вызывать ацидоз. Никаких воздействий на ЦНС или сердечно-сосудистую систему плода не выявлено [24].

Алгоритм лечения тахикардий у беременных представлен на приводимом рисунке.



Лечение тахикардий у беременных

Сердечная недостаточность. Ее наличие определяет прогноз для беременной. У больных СН I и II функциональных классов смертность во время беременности не повышена. При СН III функционального класса женщина относится к группе риска и нуждается в активной терапии (сердечные гликозиды и постельный режим с 20-й нед беременности). При IV классе СН велика вероятность раннего медицинского аборта [15].

Тромбоэмболический синдром. В последние годы тромбоэмболия стала одной из самых частых причин материнской смертности. Риск тромбоза во время беременности существенно возрастает из-за увеличения венозной емкости и венозного давления в нижних конечностях, что приводит к замедлению кровотока.

Варфарин (класс D по FDA) — антикоагулянт длительного действия, свободно преодолевает плацентарный барьер и способен повредить плод. Существуют убедительные доказательства того, что назначение варфарина между 6-й и 9-й нед беременности является потенциально тератогенным. Наиболее часто возникают аномалии развития кости и хряща. Кроме того, варфарин вызывает аномалии ЦНС плода, включая атрофию зрительного нерва, микроцефалию, замедление умственного развития, спазм мышц и гипотонию. Тем не менее антагонисты витамина К, к которым относится варфарин, рекомендованы Европейским обществом кардиологов к применению у беременных с искусственными клапанами сердца во II и III триместрах беременности (до 36-й нед) и в минимальных дозах — в I триместре [25]. Применение варфарина у беременных может быть оправданным в случаях, когда необходима длительная антикоагулянтная терапия.

Гепарин (класс C по FDA) не вызывает тератогенных эффектов и не приводит к гипокоагуляции плода. Однако при длительном применении негативно влияет на организм матери. У женщин, получавших гепарин до начала родов, при родоразрешении не было большей потери крови, чем у не получавших. Если преждевременные роды развиваются у пациентки, получавшей гепарин, то используется протамина сульфат как антидот. Введение гепарина должно быть прекращено приблизительно за 4 ч до кесарева сечения [26].

Низкомолекулярные гепарины (НМ, класс В по FDA) имеют хороший безопасный профиль с меньшей вероятностью возникновения тромбоцитопении, кровотечений и нарушений остеогенеза в сравнении с нефракционированным гепарином. При употреблении НМ гепарина возникает более предсказуемая и быстро достигаемая антикоагуляция. Чаще всего используемый НМ гепарин в США внесен в список FDA в категорию В. Ограниченный клинический эксперимент с НМ гепарином в течение беременности в значительной степени был благоприятен, и Американский колледж акушеров и гинекологов объявил о возможности его использования в профилактических целях или для антикоагулянтной терапии у беременных. Однако Европейское общество кардиологов (см. табл. 2) не рекомендует НМ гепарины к применению у беременных, так как при всех видимых преимуществах не было проведено убедительных клинических испытаний, доказывающих их безопасность [26].

Острый глубокий венозный тромбоз и легочная эмболия, диагностированные в течение беременности, должны первоначально лечиться так же, как при отсутствии беременности; основа начальной терапии — гепарин — до быстрого достижения его уровня 0,2–0,4 U/mL протаминавой пробой титрования. Подкожное введение гепарина (предпочтительно НМ) в лечебных дозах должно быть продолжено до родоразрешения. Альтернативно гепарин можно дать за 2 нед до ожидаемого родоразрешения, в последующем вводить подкожно нефракционированный гепарин и варфарин [26].

Бронхиальная астма (БА). Беременность может по-разному влиять на течение этого заболевания. У 33–40% беременных течение БА не изменяется, у 18–28% наблюдается улучшение состояния и лишь у 35–42% — ухудшение. Легкое и средней тяжести течение БА при беременности не изменяется или даже улучшается, тогда как тяжелая астма зачастую усугубляется. Известно, что контроль БА улучшает течение беременности, поскольку применение лекарств менее опасно для беременных, чем отсутствие терапии БА [19; 20; 27; 28]. В прогностическом плане важными

Таблица 2

Рекомендации Европейского общества кардиологов по применению антикоагулянтов у беременных с протезированными клапанами

Препарат	Категория FDA (2003)	Риск для матери	Риск для плода	Рекомендации ESC (2003)
Нефракционированный гепарин	C	Тромбоэмболии Геморрагические осложнения Тромбоцитопения Остеопороз	Не проникает через плаценту	6–12-я нед, после 36-й нед
Антагонисты витамина К	D	Безопасны	Ранний аборт Эмбриопатия Преждевременные роды Внутричерепные кровоизлияния в родах	I триместр — дозы до 5 мг II триместр “ III “ До 36-й нед
Низкомолекулярный гепарин	B	Не изучен	Не изучен	Не рекомендован

являются сроки беременности 17–36 нед. Обострение заболевания в более ранние сроки, как правило, связано с прекращением лечения астмы после наступления беременности.

У беременных при неконтролируемой БА увеличивается риск перинатальной смертности в 2–3,4 раза, неонатальных осложнений (гипоксия, гипокания, алкалоз) — на 95%, акушерских осложнений (невынашивание, гестоз) — на 15%, развития внутриутробной патологии плода — на 23%. В то же время риск осложненного течения беременности и родов при контролируемой БА равен риску при физиологическом течении беременности и родов. Основные положения тактики ведения больных БА в период беременности сформулированы в GINA (2000):

1. Необходимость планирования беременности с учетом семейного анамнеза, уровня сенсibilизации, течения и терапии БА до беременности.

2. Фармакотерапия (табл. 3) осуществляется превентивным назначением противовоспалительных средств и по потребности — селективных бронходилататоров с помощью ингаляционных способов доставки: дозированные ингаляторы, спейсеры, небулайзеры.

Почечная колика у 0,2% беременных является поводом для вызова СМП. Клинический опыт показывает, что мочекаменная болезнь не оказывает существенного влияния на развитие беременности и состояние плода. Беременность может нормально развиваться при одиночных, не осложненных инфекцией камнях почечной лоханки и чашечек. При этом надо быть предельно осторожным, поскольку беременность

и родовой процесс в ряде случаев осложняют течение болезни. Преждевременные роды наступают у 15% женщин с калькулезным пиелонефритом. Поэтому требуется динамический контроль за состоянием мочеполовой системы больных [29].

Для купирования почечной колики применяют общеизвестные средства (табл. 4). В большинстве случаев достаточно постельного режима, гидратации и адекватного обезболивания. Почечная колика довольно часто заканчивается спонтанным отхождением конкрементов. В случае неэффективности консервативной терапии показано хирургическое вмешательство.

Во время беременности нельзя применять кодеин (вызывает дефекты развития плода), *НПВС* (повышают риск легочной гипертензии плода и раннего закрытия артериального протока).

Препаратами выбора являются: **атропин, баралгин, морфин, промедол, буторфанол и меперидин** [0].

Таким образом, проблема фармакотерапии неотложных экстрагенитальных состояний у беременных представляется актуальной и заслуживающей пристального рассмотрения. Как видно из характеристики упоминавшихся лекарственных препаратов, большинство из них принадлежит к категории С по FDA, что часто бывает связано с отсутствием убедительных клинических испытаний безопасности их применения у беременных женщин. С другой стороны, у беременных применяются доказанно тератогенные препараты (категория D) по жизненным показаниям из-за отсутствия достаточно эффективных альтернативных средств.

Таблица 3

Фармакотерапия бронхиальной астмы во время беременности

Препараты	Категория FDA (2003)	Рекомендации международных обществ (ERS,ATS,BTS) и GINA (2000)	Федеральные программы по профилактике и лечению БА (2001)
Пролонгированные β-2 агонисты короткого действия	В Д	Рекомендуются	Рекомендуются
М-холинолитики	Противопоказаны	Противопоказаны	Противопоказаны
Метилксантины	Не известна	Рекомендуются с осторожностью	Рекомендуются с осторожностью
Кромоны	Д	Рекомендуются	Рекомендуются
ГКС	С	“	“
ИГКС	В	“	“

Таблица 4

Фармакотерапия почечной колики во время беременности

Группа препаратов	Препарат	Категории FDA (2002)	Тератогенный эффект	Применение во время беременности
	НПВС	В или С в I–II триместре D перед родами	Повышают риск легочной гипертензии плода и раннего закрытия артериального протока	Применяется
М-холиноблокаторы	Атропин	С	Нет убедительных клинических исследований	“
	Кодеин	С	Дефекты развития плода	Не применяется
Наркотические анальгетики	Морфин Промедол Буторфанол Меперидин	С, длительно — D	Седативный эффект, синдром отмены у плода при продолжительном применении	Применяются

Разработка оптимальной тактики ведения беременности женщин с неотложной экстрагенитальной патологией требует проведения масштаб-

ных контролируемых исследований безопасности традиционно применяемых лекарственных препаратов.

Литература

1. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных.— М.; Харьков: Триада, 1999.— 816 с.
2. Айламазян Е.К. Акушерство: Уч. для мед. вузов.—С.Пб., 1999.— С. 199–228.
3. Knox A.J. Respiratory diseases in pregnancy // Thorax.— 2001.— Vol. 56.— P. 324.
4. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.— 5th ed. / Eds. G.G. Briggs, R.K. Freeman, S.J. Yaffe.— Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.— P. 577–578; 627–628.
5. Lang R.M., Borow K.M. Heart disease. In: Medical Disorders During Pregnancy.— 2th ed. / Eds. W.M. Barron, M.D. Lindheimer.— St. Louis: Mosby Year Book, 1991.— 184 p.
6. De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight (editorial) // Lancet.— 2000.— Vol. 355.— P. 81.
7. Von Dadelszen P. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis // Ibid.— P. 87–92.
8. Collins R., Duley L. Beta-blockers in the treatment of pre-eclampsia: Pregnancy and Childbirth Module / Eds. M.W. Enkin, Keirse M.J.N.C., Renfrew M.J., Neilson J.P., Crowther C. // The Cochrane Pregnancy and Childbirth Database [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration; Issue 2.
9. Sibai B.M. Treatment of hypertension in pregnant women // N. Engl. J. Med.— 1996.— Vol. 335.— P. 257–265.
10. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children / J. Cockburn, V.A. Moar, M. Ounsted, C.W.G. Redman // Lancet.— 1982.— № 1.— P. 647–649.
11. Chronic renal disease and pregnancy outcome / F.G. Cunningham, S.M. Cox, T.W. Harstad, et al. // Am. J. Obstet. Gynecol.— 1990.— Vol. 163.— P. 453–459.
12. Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension / T.R. Easterling, D. Brateng, B. Schmucker et al. // Obstet. Gynecol.— 1999.— Vol. 93.— P. 725–733.
13. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy / R.W. Gifford, P.A. August, G. Cunningham et al. // Am. J. Obstet. Gynecol.— 2000.— Vol. 183.— P. S1–S22.
14. Cunningham F.G. Common complications of pregnancy: hypertensive disorders in pregnancy // Ed. F.G. Cunningham.— Williams Obstetrics. Stamford, CT: Appleton and Lange, 1997.— P. 693–744.
15. Руководство по медицине. Диагностика и терапия / Пер. с англ. / Под ред. Р.Беркоу, Э.Флетчера.— М.:Мир, 1997.— Т. 2.— С. 249–252.
16. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy / E. Abalos, L. Duley, D.W. Steyn, D.J. Henderson-Smart // Cochrane Database Syst. Rev.— 2001.— Vol. 2: CD002252.
17. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review) // The Cochrane Library.— 2004.— Issue 1, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
18. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a metaanalysis / P. von Dadelszen, M.P. Ornstein, S.B. Bull et al. // Lancet.— 2000.— Vol. 355.— P. 87–92.
19. Butters L., Kennedy S., Rubin P.C. Atenolol in essential hypertension during pregnancy // BMJ.— 1990.— Vol. 301.— P. 587–589.
20. Laupacis A., Sackett D.L., Roberts R.S. As assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment // N. Engl. J. Med.— 1988.— Vol. 318.— P. 1728–1733.
21. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol.— 1990.— Vol. 163.— P. 1689–1712.
22. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3 Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy / E. Rey, J. LeLorier, E. Burgess et al. // CMAJ.— 1997.— Vol. 157.— P. 1245–1254.
23. Risks and benefits of beta-receptor blockers for pregnancy hypertension: overview of the randomized trials / L.A. Magee, E. Elran, S.B. Bull, et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.— 2000.— Vol. 88.— P. 15–26.
24. Philip J., Podrid M.D. Management of arrhythmias in pregnancy // UpToDate 11.3, 2003; online version.
25. The task force on the management of cardiovascular disease during pregnancy // Eur. Heart J.— 2003 — Vol. 24 — P. 761–781.
26. Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary // Circulation.— 1998.— Vol. 98.— P. 1949–1984.
27. Schatz M. Asthma and pregnancy // Immunol. Allergy. Clin. North. Am.— 1996.— Vol. 16.— P. 893.
28. Hoffman C. Asthma in pregnancy // CMAJ. — 1999.— Vol. 30.— P. 161.
29. Jong M. Choe Pregnancy and Urolithiasis // Med. J.— 2002.— Vol. 3, № 7; online version.

Поступила 19.01.2004

URGENT EXTRAGENITAL STATES IN PREGNANT AND THEIR TREATMENT AT PRE-HOSPITAL STAGE

A.L. Vertkin, O.N. Tkacheva, E.V. Krivtsova, R.Yu. Volokhova

Summary

The article is devoted to the problems of drug therapy for most frequent extragenital emergencies in pregnant. It is shown that when rendering medical aid to pregnant it is important to estimate the expected benefit and potential risk of each drug for the mother and the child.