

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН
Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И. П. Павлова

Е. В. Мозговая, О. Н. Аржанова

**МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА ГЕСТОЗА**

Методические рекомендации

*Рекомендовано Обществом акушеров-гинекологов
Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона*

ex libris
ЖУРНАЛЬ
АКУШЕРСТВА И ЖЕНСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

«Издательство Н-Л»
2008

НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН
Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И. П. Павлова

Е. В. Мозговая, О. Н. Аржанова

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ГЕСТОЗА

Методические рекомендации

*Рекомендовано Обществом акушеров-гинекологов
Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона*

Санкт-Петербург, 2008



ИЗДАТЕЛЬСТВО Н-Л

УДК 618.3-008.6

ББК 57.16

Авторы: д. м. н. Е. В. Мозговая, д. м. н., проф. О. Н. Аржанова

*Под редакцией академика РАМН, заслуженного
деятели науки РФ, профессора Э. К. Айламазяна*

М74 Мозговая Е. В.

Медикаментозная терапия и профилактика гестоза: метод,
реком. / Е. В. Мозговая, О. Н. Аржанова; Ред. Э. К. Айлама-
зян. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. — 44 с.

ISBN 978-5-94869-054-4

В методических рекомендациях содержится современная классификация гестоза, утвержденная на Всероссийском форуме «Мать и дитя» в 2005 году, патогенетические методы комплексной терапии гестоза, тактика ведения беременных и рожениц, а также профилактика гестоза в зависимости от степени риска его развития.

Предназначена для практикующих врачей акушеров-гинекологов, работающих в стационарах и женских консультациях, а также для аспирантов и клинических ординаторов.

УДК 618.3-008.6

ББК 57.16

ISBN 978-5-94869-054-4

© ООО «Издательство Н-Л», 2008

© Коллектив авторов, 2008

© «Журнал акушерства и женских
болезней», 2008

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Актуальность проблемы и классификация гестоза	5
Классификация гестоза (2005 г., форум «Мать и дитя») ...	6
Современные принципы медикаментозной терапии гестоза.....	10
Лечебно-охранительный режим.....	10
Магнезиальная терапия.....	11
Коррекция гиповолемии.....	12
Гипотензивная терапия. Устранение сосудистого спазма.....	15
Современные гипотензивные средства.....	16
Увеличение почечного кровотока и стимуляция диуреза.....	19
Профилактика и лечение гипоксии плода.....	20
Антиоксидантная терапия.....	21
Дезагрегантная терапия.....	22
Антикоагулянтная терапия.....	24
Заместительная терапия донаторами оксида азота.....	25
Достижение ремиссии фоновых заболеваний при сочетанном гестозе.....	27
Тактика ведения беременных с гестозом.....	29
Методы анестезиологического пособия.....	29
Показания для оперативного родоразрешения.....	30
Профилактика гестоза.....	32
Профилактика/восполнение микронутриентного дефицита.....	34
Профилактика/снижение гипергомоцистеинемии.....	35
Нормализация простаглицлин-тромбоксанового соотношения.....	37
Гормональная поддержка процесса плацентации.....	38
Антиоксиданты.....	38
Иммуномодуляторы.....	39
Дезагреганты и антикоагулянты.....	39
Дополнительная литература.....	41

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	- артериальная гипертензия
АД	- артериальное давление
АТф	— аденозинтрифосфат
ГАГ	— гликозаминогликан
ГОМК	— гамма-оксимасляная кислота
ГЭК	- гидроксиэтилированный крахмал
Да	- дальтон
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИС-5-МН	- изосорбид-5-мононитрат
КОС	- кислотно-основное состояние
ЛЕ	— липосемическая единица
НМГ	— низкомолекулярные геларины
НФГ	- нефракционированный гепарин
ОПСС	- общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК	- объем циркулирующей крови
СИ	- сердечный индекс
ЦНС	- центральная нервная система
NO	- оксид азота
1>РА	- тканевой активатор плазминогена
ТХА2	- тромбоксанА2
(ω-3ПНЖК	— омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕСТОЗА

Гестоз — это осложнение беременности, в основе которого лежат расстройства общего кровообращения. Он развивается после 20-й недели беременности и характеризуется полиорганной функциональной недостаточностью.

Гестоз беременных — не самостоятельное заболевание, это синдром, обусловленный снижением возможностей адаптационных систем организма матери, обеспечивающих потребности развивающегося плода.

Гестоз представляет собой осложнение беременности с различными клиническими проявлениями и разным темпом их нарастания. Характерными признаками данного синдрома является клиническая триада симптомов: гипертензия, протеинурия, отечность.

Гестоз встречается у 6-8 % беременных в развитых странах и превышает 20 % в развивающихся. В России частота гестоза из года в год увеличивается и достигает 16-21 %. До настоящего времени гестоз остается одним из самых тяжелых осложнений беременности. По данным отечественных авторов, гестоз в структуре материнской смертности занимает 3-е место и составляет 15-25 %. Частота преждевременных родов при гестозе составляет 20-30 %, перинатальная заболеваемость 56 %, а перинатальная смертность в 3-4 раза превышает популяционную, достигая 12 %.

Несмотря на многолетние и многочисленные исследования, на сегодняшний день в проблеме гестоза остается много «белых пятен».

Для акушера-гинеколога очень важно знать механизм развития гестоза, поскольку только точные знания о патогенезе могут способствовать эффективной профилактике его развития. Любая форма гестоза может быть весьма коварной, быстро прогрессировать и даже при неярко выраженности одного или двух симптомов приводить к развитию осложнений, угрожающих жизни матери и плода. Диагноз гестоза правомочен, если имеются в наличии хотя бы два из основных симптомов этого осложнения беременности.

В настоящее время общепринято, что наличие отеков в качестве единственного симптома не является основанием для постановки диагноза гестоза. Однако это состояние требует пристального внимания лечащего врача, поскольку у большей части пациенток отеки следует интерпретировать как преморбидную стадию

гестоза. При этом мы считаем категорически невозможным исключить отеки из диагностических критериев гестоза, тем более, распространенные отеки (анасарка), являющиеся свидетельством тяжелого гестоза.

Предложенная российская классификация гестоза, принятая на Всероссийском форуме акушеров-гинекологов «Мать и дитя» в 2005 году, в целом сохраняет дух и смысл ранее существовавшей отечественной классификации. Исключен термин «нефропатия», который не отражает современные представления о патологических процессах, происходящих при гестозе, и снижены пороговые значения основных показателей, отражающих тяжесть гестоза с целью максимального соответствия степени тяжести гестоза и предпринимаемой тактики ведения беременной.

Классификация гестоза (2005 г., форум «Мать и дитя»)

По клинической форме:

Чистый — развивается у соматически неотягощенных пациентов.

Сочетанный — возникает на фоне артериальной гипертензии (АГ), заболеваний почек, печени, нейроэндокринной системы и др.

Неклассифицированный — отсутствие достаточной информации для диагноза.

По степени тяжести:

Легкой степени — требует лечения.

Средней тяжести — необходимо лечение и решение вопроса о возможности пролонгирования беременности.

Тяжелой степени (прогрессирующий) — требует быстрого и бережного родоразрешения.

Преэклампсия (наличие неврологической симптоматики) — критическое состояние, требующее проведения неотложных мероприятий с немедленной госпитализацией и родоразрешением.

Эклампсия:

- *Судорожная*
 - почечная (анурия)
 - печеночная (гепатопатия)
 - мозговая (энцефалопатия)
- *Бессудорожная (эклампсическая кома)*

Степень тяжести гестоза (индекс):

До 7 баллов — легкая форма гестоза

8-11 баллов — гестоз средней тяжести

12 и более баллов — тяжелая форма гестоза (табл. 1)

С точки зрения этиологии, гестоз, безусловно, является мультифакториальным патологическим процессом. Ключевым моментом развития гестоза является эндотелиальная дисфункция, в основе развития которой может быть несколько причин. Это может быть иммунная дезадаптация (в том числе опосредованная генетической предрасположенностью), приводящая к неполной инвазии трофобласта с последующей ишемией плаценты.

Другой механизм развития эндотелиальной дисфункции может быть обусловлен системной воспалительной реакцией, вовлечением в процесс оксидативного стресса и/или нарушением метаболизма свободных жирных кислот. И, наконец, отдельной причиной развития гестоза может быть существовавшая ранее, до беременности, эндотелиальная дисфункция у матери вследствие имеющейся (возможно, еще не выявленной) соматической патологии (рис. 1).

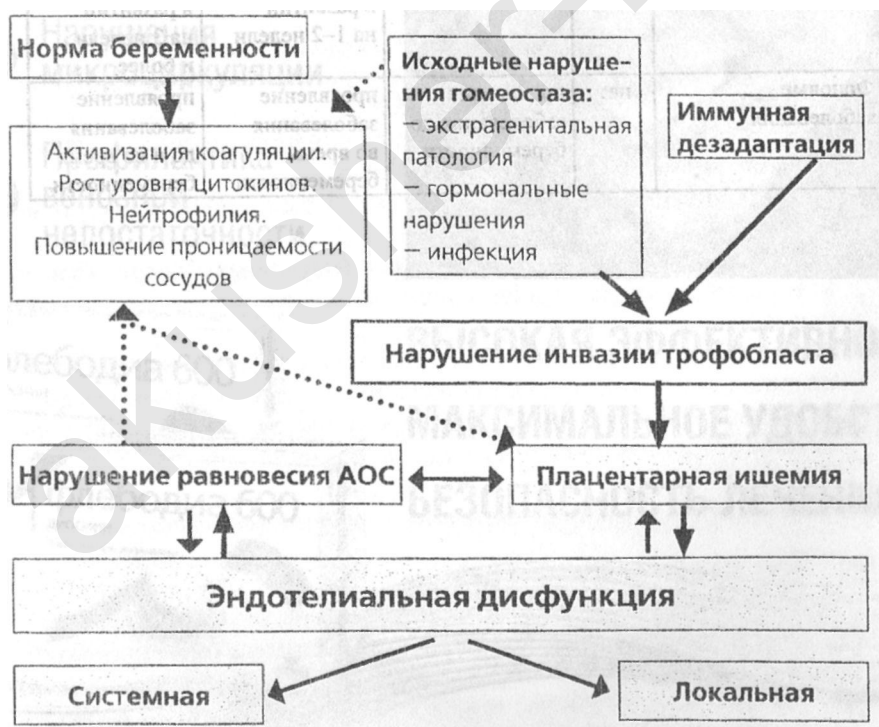


Рис. 1. Патогенез гестоза

Таблица 1

Определение степени тяжести гестоза

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Отеки	нет	на голенях или патологическая прибавка в весе	на голенях и передней брюшной стенке	генерализованные
Протеннурия (белок в г/л)	нет	от 0,033 до 0,132	от 0,132 до 1,0	1,0 и более
Систолическое АД (тг)	ниже 130	от 130 до 150	от 150 до 170	170 и выше
Диастолическое АД (тг)	до 85	от 85 до 90	от 90 до 110	110 и выше
Срок беременности, при котором впервые диагностирован гестоз	нет	36-40 недель	30-35 недель	24-30 недель
Гипотрофия плода	нет	нет	отставание в развитии на 1-2 недели	отставание в развитии на 3 недели и более
Фоновые заболевания	нет	проявление заболевания до беременности	проявление заболевания во время беременности	проявление заболевания до и во время беременности

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ГЕСТОЗА

Лечение беременных с гестозом должно быть патогенетически обоснованным, комплексным, индивидуальным и зависеть от клинической формы заболевания. При проведении лечения должны быть выполнены следующие положения:

- 1) Обеспечение лечебно-охранительного режима.
 - 2) Применение магниальной терапии (при отсутствии непереносимости к ней).
 - 3) Ликвидация генерализованного спазма сосудов, особенно мелких, и снижение АД.
 - 4) Коррекция гиповолемии путем назначения инфузионной терапии кройёзамещающими растворами, в том числе белковыми.
 - 5) Улучшение почечного кровотока для стимуляции мочевыделительной функции.
 - 6) Стимулирование дезщггосикационной и белковообразовательной функции печени.
 - 7) Обеспечение коррекции обменных процессов, в первую очередь водно-солевого, белкового и углеводного балансов, а также кислотно-основного состояния (КОС).
 - 8) Улучшение маточно-плацентарного кровообращения с целью лечения гипоксии и гипотрофии плода.
 - 9) Обеспечение роженице с гестозом родов с адекватным обезболиванием.
 - 10) Проведение активной профилактики массивных кровопотерь и коагуляционных расстройств в родах и в раннем послеродовом периоде.
- И) В послеродовом периоде — продолжение терапии, направленной на ликвидацию остаточных проявлений гестоза, с целью предупреждения возможного развития хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек (гипертонической болезни, гломерулонефрита).

Внимание! Амбулаторное лечение гестоза недопустимо.

Лечебно-охранительный режим

Если у беременной или роженицы наблюдаются выраженная гипертензия, характерные признаки преэклампсии (головная боль, ухудшение зрения, боль в эпигастральной области, тошнота и рвота, выраженная отечность, высокое содержание белка[^] в моче) или эклампсии, то для более продолжительного воздействия на

центральную нервную систему (ЦНС) и предотвращения появления или возобновления судорожных приступов необходимо ввести внутривенно (медленно!) нейролептик дроперидол в дозе 5-7,5 мг (2-3 мл 0,25%-го раствора в 20 мл 40%-го раствора глюкозы). Одновременно с целью медикаментозного обеспечения лечебно-охранительного режима и для получения седативного действия внутривенно вводят 10 мг диазепама (2 мл 0,5%-го раствора). Седативный эффект можно усилить внутримышечным введением 20 мг промедола (2 мл 1%-го раствора). Применение натрия оксibuтирата (ГОМК) при тяжелом течении позднего гестоза противопоказано, так как этот препарат иногда способствует повышению артериального давления (АД) и может спровоцировать судорожный приступ.

Следует помнить, что при повторяющихся приступах эклампсии, если они отмечались до поступления в стационар и больная доставлена в коматозном состоянии, показан эндотрахеальный наркоз для управляемой вентиляции легких. В качестве средства для индукции используется фторотан (особенно при выраженном гипертензивном синдроме).

С целью десенсибилизации, получения антигистаминного и седативного эффекта внутримышечно или внутривенно вводят 20 мг димедрола (2 мг 1%-го раствора) либо более активный в этом отношении дипразин (1 мл 2,5%-го раствора).

Наиболее часто применяемые средства:

- * реланиум 5-10 мг в/м ^
- * дормикум 2,5 мг в/м \ 3-4 раза в день
- * дроперидол 5-10 мг в/м]

Все диагностические и лечебные манипуляции (влагалищное исследование, инъекции, катетеризация мочевого пузыря и т. д.) проводятся после создания лечебно-охранительного режима.

Магнезиальная терапия

В настоящее время при тяжелых формах гестоза магнезиальная терапия проводится с помощью перфузоров и инфузоматов, что позволяет ограничить введение в организм беременной кристаллоидов. Дозировка препарата зависит от массы тела и функции почек.

Схемы применения сульфата магния:

1. Гестоз средней степени тяжести:

25%-й раствор сульфата магния 90 мл через инфузомат без разведения на 24 часа

2. Гестоз тяжелой степени тяжести:

25%-й раствор сульфата магния 100 мл через инфузомат без разведения на 24 часа

3. Преэклампсия и эклампсия:

25%-го раствор сульфата магния 110 мл через инфузомат без разведения на 24 часа.

Скорость введения препарата 5-7 мл/час (1,2 г сухого вещества/час).

При высокой степени судорожной готовности, скорость введения сульфата магния может быть увеличена по согласованию акушера-гинеколога и анестезиолога.

Во время введения сульфата магния необходимо проводить контроль за:

- уровнем АД;
- частотой дыхания;
- почасовым диурезом;
- сухожильными рефlekсами.

При инфузии сульфата магния не показано введение блокаторов кальциевых каналов.

Интервал между первым и вторым курсами магнeзиальной терапии должен быть не менее 12 часов, между вторым и третьим — не менее 6 часов.

При появлении признаков токсичности или непереносимости (угнетение дыхания и рефlekсов, чувство жара и стеснения в груди, сердцебиение, беспокойство) следует отказаться от продолжения магнeзиальной терапии.

Магния сульфат нецелесообразно назначать перед родами и в родах из-за угнетения сократительной деятельности матки. Кроме того, не все женщины одинаково переносят указанные дозировки препарата. Нередко наблюдается непереносимость препарата у женщин, страдающих гестозом, развившимся на фоне гипертонической болезни и заболеваний почек. Эта непереносимость выражается в появлении жара и стеснения в груди, учащенного сердцебиения, беспокойства. В подобных случаях от дальнейшего введения магния сульфата следует воздержаться.

Коррекция гиповолемии

Восполнение объема циркулирующей крови (**ОЦК**) проводится с использованием растворов кристаллоидов и коллоидов.

Инфузионная терапия начинается с вливания кристаллоидов для первичного возмещения ОЦК. Продолжается лечение с использованием коллоидов с целью привлечения в кровоток жидкости из интерстициального пространства.

Средства для восполнения ОЦК представлены на рисунке 2.



Рис. 2. Средства для восполнения ОЦК

Кристаллоиды: физиологический раствор, раствор Рингера-Локка, мафусол, ацесоль, дисоль, хлосоль, трисоль.

Коллоиды: растворы гидроксипропилированного крахмала (**ГЭК**) 6 % с молекулярной массой 250 и 400 кДа и степенью замещения 0,5 и 0,7: стабизол, рефортан, волювен, гелофузин, HAES-стерил.

Общий объем инфузии в сутки — до 1500 мл, скорость введения 75 мл/час под контролем уровня диуреза не менее 25 мл/час, соотношение коллоидов и кристаллоидов от 1:1 до 2:1.

Инфузионную терапию необходимо обязательно включать в общий комплекс интенсивного лечения при тяжелых гестозах, и, особенно, при проведении длительного лечебного наркоза, искусственной вентиляции легких и других реанимационных мероприятий. Чем выраженнее гипертензия, тем в меньшем объеме должна проводиться инфузионная терапия.

Одновременно с инфузионной терапией кристаллоидов для предупреждения возможной сердечно-сосудистой недостаточности показано введение кардиотропных средств (коргликон, кокарбоксилаза, витамины С и группы В). Коррекция метаболического ацидоза проводится инфузией 4%-го раствора бикарбоната натрия в объеме 150-200 мл под контролем КОС.

Может применяться также инфузия белковосодержащих препаратов: концентрированных растворов плазмы, протеина и особенно альбумина, с целью нормализации белкового состава крови, перемещения жидкости из межклеточного внесосудистого пространства в кровяное русло и выведения избытка воды с мочой.

Целесообразно назначение кристаллоидов и коллоидов под контролем центрального венозного давления.

Следует помнить, что передозировка инфузионных растворов является причиной отека легких и сердечной недостаточности. При отсутствии возможностей для надлежащего контроля объем инфузионной терапии должен быть ограничен количеством жидкости, необходимым для проведения противосудорожной и гипотензивной терапии (в пределах 800-1200 мл).

Большинство коллоидов, представленных на рисунке 2 (растворы декстранов, желатина), в той или иной степени не соответствуют задачам, которые необходимо решать при лечении гестоза, из-за большого количества побочных эффектов.

На сегодняшний день растворы ГЭК являются коллоидными препаратами выбора при лечении гестоза. Представителями многочисленного семейства растворов ГЭК являются рефортан, стабизол, инфукол, НАЕБ и другие.

Эффекты воздействия ГЭК:

1) Восполнение внутрисосудистого объема.

Длительное объемзамещающее действие ГЭК обусловлено, главным образом, вторичным объемным эффектом, проявляющимся расщеплением крупных молекул на более мелкие. За счет мелких молекул ГЭК поддерживается более высокое онкотическое давление.

2) Способность связывания воды.

Действие ГЭК по возмещению внутрисосудистого объема жидкости основано на выраженной способности связывать воду. У других растворов коллоидов эти способности выражены гораздо меньше.

3) Влияние на реологические свойства крови.

Все формы ГЭК улучшают реологические свойства и микроциркуляцию. За счет улучшения реологических параметров крови улучшается транспорт и обеспечение тканей кислородом.

4) Восстановление поврежденного эндотелия.

Молекулы ГЭК способны закрывать поры в стенках капилляров и снижать уровень поражений, связанных с высокой проницаемостью эндотелия. По-видимому, растворы ГЭК позволяют в условиях генерализованного повреждения эндотелия поддерживать нормальный

уровень перфузии и жизнеобеспечения до вступления механизмов ауторегуляции, восстанавливающих нормальную проницаемость эндотелия.

Гипотензивная терапия. Устранение сосудистого спазма

Следует помнить, что магниальная терапия является в первую очередь противосудорожной, и гипотензивный эффект магнeзии при тяжелых формах гестоза, как правило, является недостаточным. Гипотензивная терапия присоединяется к магниальной или другой противосудорожной терапии в случае, если среднее АД * превышает 110 мм рт. ст. Допустимо при этом снижение диастолического АД до 100-90 мм рт. ст., поскольку при более выраженном его снижении появляется реальная угроза состоянию плода.

- При гиперкинетическом типе гемодинамики применяются Р-блокаторы (атенолол, небиволол), блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), миотропные спазмолитики.
- При эукинетическом типе гемодинамики применяются центральные α -адреномиметики (допегит, клофелин), α - и θ -адреноблокаторы (лабеталол), нитраты (натрия нитропруссид), ганглиоблокаторы (пентамин).
- При гипокинетическом типе гемодинамики используются центральные α -адреномиметики (допегит, клофелин), блокаторы кальциевых каналов (нифедипин), ганглиоблокаторы (пентамин), инотропная поддержка по показаниям.

Скорость введения данных лекарственных средств определяется динамикой снижения АД (не менее 5 мм рт. ст. в час, но не более 25 мм рт. ст. в час).

В случае стойкого гипертензионного синдрома рекомендуется комбинировать вышеназванные препараты с магниальной терапией. Данная лечебная тактика наиболее успешна у пациенток со средней степенью тяжести гестоза, что позволяет пролонгировать беременность, с последующими самопроизвольными родами и благоприятным исходом для матери и плода. Прогрессирование степени тяжести гестоза по данным гемодинамики (прогрессирующее снижение сердечного индекса (СИ) $< 1,5$ л/мин/м², и повышение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) > 3500 - 4000 дин/с/сек-5 на фоне проводимой терапии говорит об ее неэффективности и необходимости экстренного родоразрешения.

$$* \text{ Среднее АД} = \frac{\text{систолическое АД} + 2 \times (\text{диастолическое АД})}{3}$$

Для снятия генерализованного спазма сосудов и понижения АД используют целый комплекс гипотензивных средств. Выбор средств и их дозировка определяются динамикой АД и результатами лечебного воздействия. Следует отметить, что гипотензивная терапия в родах тем эффективнее, чем полноценнее обезбоживание. При проведении гипотензивной терапии следует руководствоваться правилом: быстродействующие, «сильные» средства (типа адренолитиков и ганглиоблокаторов) надо сочетать с систематическим введением средств «умеренно» гипотензивной терапии (дибазол, папаверин, но-шпа, эуфиллин), которые обеспечивают длительную стабилизацию достигнутого гипотензивного эффекта.

Схема использования спазмолитиков (м-холинолитиков) короткого действия для устранения сосудистого спазма:

- эуфиллин 2,4%-й 10,0 (в/в)
 - папаверин 2%-й 3-4 мл
 - дибазол 1%-й 4-5 мл
 - но-шпа 2-4 мл
 - галидор 2—4 мл
- } 2-3 раза в сутки

Современные гипотензивные средства

Средства, применяемые для пролонгированной гипотензивной терапии у беременных, представлены в таблице 2.

Наиболее современными гипотензивными препаратами у терапевтических больных являются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II, однако они категорически запрещены при беременности, так как обладают тератогенным действием, высоким риском задержки внутриутробного развития плода, маловодия, костных дисплазий, респираторного дистресс-синдрома, гипотензии, гипоплазии легких, дизгенезии почек и острой почечной недостаточности у плода.

Согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ (2004), препаратом выбора при лечении АГ беременных является *метилдопа (dopexit)*. Метилдопа, α -адреномиметик центрального действия, представляет собой единственное гипотензивное средство, в отношении которого имеются документальные подтверждения его долгосрочной безопасности для здоровья новорожденного. Первоначальная доза данного препарата, как правило, соответствует 1 г/сут., и ее можно увеличивать до 3-4 г/сут.

Другой препарат данной группы, *клофелин*, применяется в зависимости от выраженности гипертензии в дозе от 0,075 мг 2 раз/сут до 0,15 мг 3-4 раз/сут. Клофелин — центральное адренопозитивное

Таблица 2

Гипотензивные средства, применяемые для лечения гестоза

Препарат	Механизм действия	Способ применения
Метилдопа (допегит)	Центральные альфа-адрено-миметики	per os; 1 таб. (250 мг) 2-3 раз/сут, увеличивая каждые 2 дня на 1 таб. (максимально 2 г/сут)
Клофелин (гемитон)		per os : <i>Vi</i> таб. (75 мкг) 2-3 раз/сут, максимально до 1 таб. (150 мкг) 4 раз/сут
Нифедипин	Блокатор кальциевых каналов	сублингвально: 10-20 мг однократно, per os: 10 мг 3-4 раз/сут
Нормодипин	Блокатор кальциевых каналов III поколения	1 таб. (5 мг) в сутки, максимальной дозой в сутки
Лабеталол	Неселективный бета- и альфа-блокатор	в/в: 50-100 мг в 200 мл физ. р-ра per os: 1 таб. (0,1 г) 2-3 раз/сут, максимально до 2 таб. 3 раз/сут
Празозин	Альфа-блокатор постсинаптический	per os: 1 таб. (0,5 мг) 2-3 раз/сут, увеличивая дозу каждые 3 дня максимально до 1 мг 3 раз/сут
Атенолол	Селективный бета-блокатор	per os: 25 мг 2 раз/сут, постепенно увеличивая дозу максимально до 200 мг/сут
Небиволол (небилет)	Селективный бета-блокатор III поколения	per os однократно (или 2 раза в день) по 2,5-5 мг макс, суточная доза 10 мг (2 таб)
Изосорбид-5-мононитрат (мономак)	Нитровазодилататор	per os 2 раза в день по 20 мг до 14 дней

лекарственное средство (синонимы: гемитон, хлофезолин, клонидин, катапрессан), производное имидазола. В настоящее время он является одним из важных компонентов комплексной лекарственной терапии гипертонической болезни, при купировании гипертонических кризов.

Из препаратов, относящихся к блокаторам кальциевых каналов, наиболее широко применяется *нифедипин*, селективный антагонист ионов кальция с преимущественным влиянием на сосуды. Нифедипин применяют по 10 мг 3 раза в сутки; возможно кратковременное увеличение дозы до 20 мг 4 раза в сутки. Отмечена высокая эффективность препарата *нормодипин*, являющегося антагонистом кальция III поколения.

Для постоянной терапии АГ у беременных иногда используют такие антигипертензивные препараты, как селективные Р-блокаторы, в частности, *атенолол*, а также постсинаптические

альфа-блокаторы (*празозин*). Атенолол применяется в дозах от 50 до 100 мг 2 раза в сутки.

Среди других гипотензивных средств, Р-блокаторы показали достаточную эффективность в лечении гестоза у беременных с гипер- и эукинетическим типом гемодинамики. Они в незначительной степени проникают через плацентарный барьер и не оказывают тератогенного воздействия на плод. Однако р-блокаторы в качестве побочного эффекта имеют неблагоприятное воздействие на маточно-плацентарный кровоток, что рядом авторов рассматривается как противопоказание к их применению в акушерстве.

В настоящее время появились Р-блокаторы III поколения, такие как *бrevиблок* (эсмолола гидрохлорид) и *небилет* (небиволол), у которых этот побочный эффект выражен в наименьшей степени. Неоспоримым преимуществом эсмолола гидрохлорида, применяемого внутривенно, является быстрое развитие эффекта и небольшая продолжительность действия препарата после отмены, что позволяет контролировать длительность и выраженность его воздействия. Поэтому *бrevиблок* рекомендуется применять для интенсивной терапии гестоза и управляемой гипотонии в родах. Способ применения: инфузия 1%-го раствора (20 мл 25%-го раствора в 500 мл физиологического раствора). Дозозависимое введение, в зависимости от цифр АД и показателей гемодинамики матери: от 50 мкг/кг/мин до 300 мкг/кг/мин.

Преимуществами р-блокаторов в лечении АГ в период беременности являются Постепенное начало гипотензивного действия, отсутствие влияния на ОЦК, отсутствие ортостатической гипотензии, уменьшение частоты развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденного, снижение частоты протеинурии. Представляется, что высокоселективный р-блокатор с вазодилатирующими и вазопротективными свойствами *небиволол* имеет большие перспективы для успешного использования в терапии АГ беременных. Применение *небиволола* предупреждает развитие гестоза, внутриутробной задержки развития и гибели плода. Не отмечено неблагоприятных влияний *небиволола* на плод, а также на состояние здоровья, рост и развитие детей в течение первых 18 месяцев жизни.

Нитропруссид натрия используется редко, когда нет эффекта от вышеперечисленных средств и/или есть признаки гипертензионной энцефалопатии. Препарат используется инфузионно с помощью микроперфузоров. Начальная скорость — 0,25 мкг/кг/мин, максимальная — до 5 мкг/кг/мин. В лечении острой гипертензии в/в путь введения препарата безопаснее, чем оральный или в/м, так как легче предупредить тяжелую гипотензию прекращением в/в инфузии или

инъекции, чем прекратит), кишечную или в/м абсорбцию препаратов, назначенных орально или внутримышечно.

Вазодилататоры миотропного действия в настоящее время не применяются для плановой терапии и используются только в экстренных ситуациях. *Гидралазин* является одним из наиболее часто применяемых за рубежом препаратов для парентерального введения при внезапном резком повышении АД у беременных с АГ. Тем не менее, многие авторы указывают, что гидралазин может вызывать достаточно много побочных эффектов у матери (головная боль, тахикардия, аритмия, олигурия, гипотония, гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов, тромбоцитопения) и брадикардию у плода.

Увеличение почечного кровотока и стимуляция диуреза

Эуфиллин в виде 2,4%-го раствора в количестве 10 мл (240 мг) внутривенно эффективно снимает спазм периферических сосудов и благотворно влияет на почечный кровоток, способствуя усилению диуреза.

Следует учитывать, что снижение диуреза при гестозе, как правило, не связано с органическим поражением почек, а является результатом сосудистого спазма и уменьшения почечного кровотока. Поэтому диуретические средства необходимо применять только после того, как будет достигнут хотя бы частичный гипотензивный эффект.

В последние годы намечается тенденция к отказу от канонического лечения тяжелых форм гестоза. В противоположность принятым ранее правилам, больным с гестозом не рекомендуется ограничивать прием жидкости и натрия хлорида (поваренной соли); главное — следует воздерживаться от назначения салуретических средств. Известно, что их применение приводит к дальнейшему повышению содержания в сыворотке крови матери и плода мочевины, к стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и к нарастанию АД. Кроме того, диуретики (особенно салуретического ряда) способствуют еще большему снижению ОЦК и в связи с выраженной гемоконцентрацией приводят к нарастанию расстройств в маточно-плацентарном кровообращении, и, как следствие, к снижению плацентарной перфузии, что весьма отрицательно сказывается на состоянии плода.

Диуретики при гестозе вводятся по строгим показаниям:

- Олигурия преренального генеза (менее 25 мл/час), диагностика которой проводится после начала инфузионной терапии с оценкой диуреза в течение 4 часов.
- Острая левожелудочковая недостаточность.
- Отек легких.

Применяется лазикс 40-60-80 мл в/в в конце инфузионной терапии.

Профилактика и лечение гипоксии плода

С целью пренатальной охраны плода, для профилактики гипоксии, целесообразно в первую очередь использовать антиоксиданты и антигипоксанты.

Антигипоксанты (этимизол, токоферола ацетат) целесообразно применять в сочетании со стимуляторами окисления (цитохром С, субцинат натрия, кокарбоксилаза, пирроксан, АТФ).

Рекомендуется нормализация метаболических процессов — сасол, галаскорбин, глюкоза с кордИазолом, гидрокарбонат натрия, трисамин, калиевая соль янтарной кислоты, карбостимулин, глутаминовая кислота, в/в введение унитиола 5 мл, витамина С 5%-го — 5 мл, эссенциале 10 мл в/в с аутокровью и внутрь, хофитол внутривенно капельно по 5-10 мл в 200 мл 5%-го раствора глюкозы или физиологического раствора, или внутримышечно по 5-10 мл, или по 2 таблетки 3 раза в день за 15 минут до еды.

Для лечения плацентарной недостаточности примечается *актовегин*, который активирует клеточный метаболизм. Курс лечения в виде инфузий составляет 10 дней, курсовая доза актовегина — 1600 мг. Инфузии проводят на 500 мл 5%-го раствора глюкозы. В процессе лечения актовегином, как правило, достигается нормализация показателей кардиогемодинамики, которые после 5-й инфузий находятся в пределах эукинетического типа кровообращения. Инфузий актовегина вызывают достоверное улучшение фетоплацентарного кровотока: после 5-й инфузий систоло-диастолическое отношение кривых скоростей кровотока в артерии пуповины снижается на 9,8 %, после завершения курса лечения — на 20 %. Положительное влияние актовегина на плодово-плацентарное кровообращение связано, прежде всего, с улучшением доставки кислорода, увеличением перфузии глюкозы и восстановлением аэробного метаболизма в плаценте. Вместе с тем, достоверное увеличение показателей массы тела плода после курса лечения в течение 10 дней обусловлено, очевидно, не только улучшением кровообращения, но и стимулирующим влиянием актовегина на процессы липолиза и белкового обмена за счет инсулиноподобного действия препарата.

В комплексной терапии плацентарной недостаточности при гестозе также применяется *хофитол* — вытяжка из водного экстракта сока свежих листьев артишока (раствор для в/в и в/м инъекций по 5,0 мл и таблетки), лекарственное средство, обладающий системным действием, с преимущественным прямым влиянием на печень и почки. Хофитол, за счет входящих в его состав кафеолихиновых кислот, флавоноидов, секвитерпенлактона, ферментов цинараз, инулина, витаминов группы А, В, С, макро- и микроэлементов, включая железо, фосфор, магний,

обладает гепатопротекторным, антиоксидантным, антитоксическим, желчегонным, гипозотемическим и диуретическим действием. Хофитол улучшает белково-синтегическую функцию печени: увеличивает образование сульфгидрильных групп, следовательно, приводит к увеличению синтеза белков — к повышению показателей общего белка плазмы крови, увеличивает показатели альбуминов, нормализует соотношение альбуминов и глобулинов; снижает образование конечных продуктов азотистого обмена: креатинина, мочевины, остаточного азота, обладая антикатаболическим действием; нормализует клубочковую фильтрацию, обладает мягким калийсберегающим диуретическим эффектом, усиливает выведение продуктов печеночной детоксикации. Благодаря мембраностимулирующему действию, влиянию на перекисное окисление липидов и повышению антиоксидантной активности крови, хофитол улучшает маточно-плацентарный кровоток. При лечении гестоза хофитол вводится внутривенно капельно по 5-10 мл в 200 мл 5%-го раствора глюкозы или физиологического раствора в течение 10-12 дней, далее по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 3-4 недель.

Для профилактики и лечения функциональных нарушений развития ЦНС у плодов следует использовать препарат *милдронат*, являющийся ингибитором карнитинзависимого метаболизма жирных кислот. Он имеет антиоксидантные, сосудорасширяющие, ангиопротекторные, тромболитические свойства. Препарат не имеет тератогенного и эмбриотоксического действия.

Милдронат применяется в/в инфузионно — 5—10 мл 10%-го раствора на 200-400 мл физиологического раствора.

С целью повышения адаптивных возможностей плода используется внутривенное введение 20-25 мл 20%-го раствора *пирацетама (ноотропиа)* в 200 мл физиологического раствора в течение 20-30 мин. Известно, что ноотропные вещества повышают устойчивость ЦНС к повреждающему действию гипоксии. Пирацетам достаточно быстро проникает через плацентарный барьер. Изучение фармакокинетики препарата у беременных показало, что оптимальные его концентрации у плода наблюдаются примерно через 2 часа от начала его введения.

Антиоксидантная терапия

К антиоксидантным препаратам относятся лекарственные средства, способные тем или иным путем препятствовать процессам свободнорадикального окисления.

Принципы антиоксидантной терапии подразумевают комплексное и комбинированное применение водо- и жирорастворимых

антиоксидантов, доноров протонов и электронов, которые позволяют инактивировать радикалы различных физико-химических разновидностей, способствуют появлению эффекта синергизма, дают возможность снизить дозы лекарственных средств и уменьшить побочные эффекты их применения.

На основании вышеизложенных принципов предлагается следующая инфузионная схема антиоксидантной терапии:

1. 100 мл 4,5%-го гидрокарбоната натрия в/в капельно
2. 5 мл 5%-го унитиола в капельницу через 15 мин от начала инфузий
3. 2 мл 5%-го аскорбиновой кислоты в/в одномоментно через 10 минут после добавления унитиола
4. 1 капсула токоферола ацетата сразу после инфузий.

Дезагрегантная терапия

Исходя из современных представлений о механизме развития гестоза, патогенетически обоснованным является применение антитромбоцитарных препаратов, а именно — дезагрегантов. Дезагрегантная терапия направлена на нормализацию микроциркуляции.

К дезагрегантам относятся: реополиглюкин, трентал, курантил, растворы ГЭК, аспирин. Мембранстабилизирующие дезагреганты (реополиглюкин и другие низкомолекулярные декстраны) снижают агрегационную способность тромбоцитов и значительно усиливают кровоток в плаценте. Среди коллоидных растворов — предпочтительнее растворы ГЭК. В добавление к кристаллоидам в инфузионной терапии используются трентал или персантин в количестве 5 мл на 400 мл раствора.

Перорально в условиях родового отделения целесообразно использовать следующие препараты:

- Ингибиторы циклооксигеназы (аспирин) 0,06-0,1 г в сутки.
- Ингибиторы тромбоксансинтетазы (никотиновая кислота 0,05 г 3 раза в сутки, ксантинола никотинат 0,15 г 3 раза в сутки).
- Ингибиторы фосфодиэстеразы (папаверин 0,04 г 3 раза в сутки, трентал 0,1-0,2 г 3 р. в сутки).
- Блокаторы мембран и транспорта ионов кальция в тромбоцитах (курантил N 25 мг 3 раза в сутки).

Наиболее известный из антитромбоцитарных средств — аспирин, который по механизму действия является ингибитором циклооксигеназы, ответственной за синтез тромбоксана A₂ (ТХА₂) из арахидоновой кислоты. Аспирин многие годы широко применяется в акушерстве. Исследования эффекта применения низких доз аспирина (40-100 мг в день) с целью профилактики сосудистых осложнений активно продол-

жаются и в настоящее время. Однако следует помнить, что ацетилсалициловая кислота приводит к необратимому угнетению тромбоцитов в течение всей их жизни (8-10 дней), что создает повышенный риск кровотечения, неприемлемый накануне родоразрешения.

Учитывая ингибирующее влияние дезагрегантов на тромбоцитарное звено гемостаза, курс лечения не должен превышать 2 недели и не может быть назначен накануне родоразрешения. Противопоказаниями к назначению дезагрегантов являются тромбоцитопения и гипоагрегация тромбоцитов.

Исключением является *курантил*, который разрешен к применению уже с I триместра беременности. При применении курантила имеет место управляемая инактивация тромбоцитов, сбалансированное влияние на соотношение простациклин/тромбоксан, поэтому курсы приема курантила могут быть более длительными (до 1 месяца) и повторяться 2-3 раза во время беременности: в 14-17, 20-23 и 30-33 недели.

Особенности действия различных дезагрегантов представлены в таблице 3.

Таблица 3

Особенности действия различных дезагрегантов

Особенности действия	Аспирин	Трентал	Курантил
Инактивация тромбоцитов	неуправляемая	отсутствует	управляемая
Улучшение микроциркуляции	0	..+ + ' .	<<*> ** + +**..>> 5
Улучшение плацентарного кровотока	0		-4 +Н' .
Повышение синтеза простациклина	подавление	0	повышение
Стимуляция роста сосудов плаценты	0	0	+ + + + ,
Профилактика/лечение ДВС и тромбозов	+	-	+..
Возможность назначения в I триместре беременности	запрещен	запрещен	разрешен
Лекарственное взаимодействие	множественное	множественное	отсутствует
Индивидуальность дозирования	нет	более 1 000 мг	Да
Индукция тахикардии у матери и плода	-	+ +	-
+ — слабый эффект, ++ — умеренный эффект, +++ — выраженный эффект			

Антикоагулянтная терапия

Наиболее эффективным патогенетическим методом лечения гестоза является применение антикоагулянтов — гликозаминогликанов (ГАГ), которые способствуют улучшению состояния эндотелия как в системном, так и в маточно-плацентарном кровотоке. Основные члены этого семейства — гепарин, дерматан, гепаран, хондроитин А и С, кератаны. ГАГ формируют слой на стенках сосудов и поддерживают отрицательный заряд сосудистой стенки, предотвращают повреждение эндотелия токсическими субстанциями, регулируют водный обмен и метаболизм, стимулируют синтез тканевого активатора плазминогена (**I>РА**). Продуцируемые эндотелиальными клетками, выходя в сосудистое русло, ГАГ оказывают сильнейшее антитромботическое действие, уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток, восстанавливают повреждения эндотелия, увеличивают просвет сосудов.

Наиболее известным гликозаминогликаном и антикоагулянтным средством, применяемым при беременности, является гепарин, поскольку он не проникает через плаценту и не имеет вредного влияния на плод. По механизму антитромботического действия гепарин относится к группе антикоагулянтов, способных тормозить активность тромбина лишь в присутствии плазменных кофакторов и антитромбина III. Назначается гепарин подкожно и внутривенно (непрерывно и прерывисто). При внутривенном введении время его полувыведения составляет 2 часа, а при подкожном, за счет всасывания из депо, увеличивается. Подкожный способ введения используется с профилактической целью каждые 8-12 часов.

Наиболее распространенными осложнениями гепаринотерапии являются: кровотечения, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, тромбозы, остеопороз, алопеция, гиперальдостеронизм, повышение уровня печеночных трансаминаз, некроз кожи и аллергические реакции.

В отличие от нефракционируемого гепарина (**НФ.Г**), низкомолекулярные гепарины (**НМГ**) проявляют свое действие в основном против фактора Ха. Благодаря меньшему связыванию с белковыми субстанциями плазмы, НМГ обладают большей биодоступностью и обеспечивают длительный эффект, поэтому уменьшается кратность введения этих препаратов. С биодоступностью и механизмом действия НМГ также связаны более предсказуемый антикоагулянтный эффект и отсутствие необходимости в строгом лабораторном контроле параметров коагуляции. НМГ меньше взаимодействуют с фактором IV тромбоцитов и крайне редко вызывают гепарин-инду-

цированную тромбоцитопению. Даже длительное применение НМГ значительно реже приводит к осложнениям.

Следует особо отметить отсутствие клинически значимых геморрагических проявлений во время беременности и родах при использовании НМГ.

Сулодексид (торговое название — Вессел Дуэ Ф) представляет собой ГАГ и является производным гепарина. Препарат на 80 % состоит из гепариноподобной фракции, а на 20 % — из дерматан сульфата. Этот компонент обуславливает значительное отличие препарата от других НМГ.

Сулодексид обладает мощным антикоагулянтным эффектом. Так же слабо взаимодействуя с На фактором, а следовательно, имея высокий профиль безопасности, он сильнее и дольше ингибирует фактор Ха за счет высокой степени связывания с кофактором гепарина II, проявляющего практически только анти-Ха активность. Сулодексид имеет выраженную фибринолитическую активность, так как сочетает активирующее действие на I-РА и подавляющее действие на его ингибитор и способен подвергать лизису уже образованные тромбы. Препарат имеет высокую тропность к эндотелию сосудов и ведет себя подобно естественным ГАГ.

Препараты НМГ, являясь производными естественных ГАГ, образующих выстилку на эндотелии, способствуют восстановлению нормального функционирования эндотелиальных клеток (табл. 4).

Внимание! *Препараты гепарина не применяются при гестозе тяжелой степени.*

Заместительная терапия донаторами оксида азота

Одним из современных патогенетических направлений терапии гестоза является применение донаторов оксида азота (NO) (моноксид, нитросорбид, изосорбид динитрат).

Нитраты расслабляют периферические артерии и вены. Это способствует депонированию крови в венах и уменьшает скорость возврата крови по венам к сердцу, снижая таким образом конечное диастолическое давление и объем в левом желудочке (преднагрузка). Действие на артерии, а при применении более высоких доз на артериолы, способствует снижению общего сосудистого сопротивления (постнагрузка). Нитраты расширяют также эксцентрические стенозы, так как они могут противодействовать возможному констрикторным факторам, воздействующим на эластичные волокна гладкомышечного слоя стенки артерии в области сужения. Нитраты могут способствовать расширению сосудов, несмотря на прогресси-

Антикоагулянты, применяемые для лечения и профилактики гестоза

Препарат (МНИ), производитель	Масса молекулы гепарина, Да	Выпускаемые дозировки	Способ введения
Клексан (эноксапарин) Aventis, Франция	4400	Шприцы по 20, 40, 60 и 80 мг (1 мг = 100 МЕ)	п/к 20-40 мг 1 раз в день Курс 5-10 дней
Фраксипарин (надропарин) Glaxo, Франция	4900	Шприцы по 0,3, 0,6 и 1,0 мл (1 мл = 950 МЕ)	п/к 0,3 мл 1 раз в день Курс 5-10 дней
Фрагмин (далтепарин) Pharmacia, США	5900	Шприцы по 2500 и 5000 МЕ	п/к 2500 МЕ 1 раз в день Курс 5-10 дней
Вессел Дуэ Ф (сулодексид) Alfa Wasserman, Италия	7000	Ампулы по 2 мл = 600 ЛЕ, капсулы по 250 ЛЕ *	в/м 2 мл 1 раз в день №10 Per os 1 капе. 2 раза в день — 1 месяц

* ЛЕ — липосемические единицы (единицы высвобождения лигипротейнлипазы)

рующее повреждение эндотелия, **И** препятствуют агрегации тромбоцитов. Таким образом, нитраты имитируют действие КО даже при наличии поврежденного эндотелия.

По продолжительности действия препараты нитратов делят на таблетки и аэрозоли короткого действия (до 1 ч); обычные таблетки умеренно пролонгированного действия (от 1 до 6 ч); специальные таблетки или капсулы, а также пластыри с нитроглицерином значительно пролонгированного действия (до 24 ч).

Стандартные лекарственные формы изосорбида-5-мононитрата (ИС-5-МН) — таблетки, содержащие 20 и 40 мг ИС-5-МН (эфокс, моночинкве, мононит, мономак), назначаются 1-2 раза в день. К препаратам ИС-5-МН продленного действия относятся: мономак депо, моночинкве ретард, оликард, пектрол.

Исследование эффективности ИС-5-МН при включении его в комплексную терапию гестоза показало достоверное снижение гипертензии, протеинурии и досрочного родоразрешения беременных с гестозом в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии. Включение ИС-5-МН в комплексную терапию гестоза способствует рождению детей с большим весом и более высокой оценкой по шкале Апгар, а также приводит к достоверному снижению кровопотери в родах.

Побочным эффектом применения донаторов N0 является головная боль, что затрудняет интерпретацию клинических симптомов, особенно у пациенток с преэклампсией.

Достижение ремиссии фоновых заболеваний при сочетанном гестозе

Невозможно добиться регрессии симптомов сочетанного гестоза без достижения стабилизации фонового заболевания или стойкой ремиссии имеющегося хронического воспалительного процесса.

Средства, применяемые для коррекции гипертензивного синдрома у беременных с хронической АГ, описаны выше. Общеизвестно, что применение гипотензивных средств не снижает частоту развития гестоза у беременных с хронической АГ, однако при недостаточной коррекции гипертензии симптомы гестоза быстро прогрессируют.

При лечении гестоза у беременных с эндокринной патологией, в первую очередь, сахарным диабетом I типа и тиреотоксикозом, необходимо тесное сотрудничество с эндокринологами. Необходимо достижение стадии компенсации имеющихся эндокринных нарушений (нормогликемия, эутиреоз), иначе никакие самые эффективные патогенетические средства коррекции микроциркуляции не окажут положительного эффекта. При наличии ожирения — желателен предгравидарное снижение веса.

Особенно важно у беременных с гестозом добиться стойкой ремиссии острых и хронических воспалительных процессов, в первую очередь в почках, мочевыделительной и половой системах. В патогенезе системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции много общих черт, поэтому санация очагов инфекции является обязательным мероприятием, обеспечивающим эффективное лечебное воздействие на систему микроциркуляции.

При выявлении признаков инфекции обязательной является антибактериальная терапия, применяемая в зависимости от возбудителя, чувствительности его к антибиотику и срока беременности.

При наличии варикозной болезни у беременных обязательно ношение компрессионного белья и применение венотоников (не только местно, но и перорально) детралекса, флебодиа 600, троксерутина, троксевазина, цикло-3-форте.

При комплексной терапии флебодиа 600 в течение месяца отмечается улучшение общего состояния, исчезновение болей и тяжести в нижних конечностях, уменьшение отеков, улучшение показателей коагулограммы.

Применение флебодиа 600 позволяет улучшить течение беременности у женщин с хронической плацентарной недостаточностью и наличием АФС — антифосфолипидного синдрома, увеличить среднюю массу новорожденных, избежать тяжелых степеней гипотрофии.

Рекомендуемый курс ангиопротектора флебодиа 600: по 1 таб. 1 раз в день 15-30 дней, желательно 2 курса во II и III триместрах беременности.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТОЗОМ

При положительном эффекте от проводимой терапии — беременность может быть пролонгирована до доношенного срока; при частичном эффекте — до срока жизнеспособности плода. При отсутствии эффекта — должно быть предпринято немедленное родоразрешение.

Показания к досрочному родоразрешению:

- Отсутствие эффекта от лечения легкого гестоза в течение двух недель.
- Отсутствие эффекта от лечения гестоза средней степени в течение 5-7 дней.
- Гестоз, сопровождающийся выраженной плацентарной недостаточностью и гипотрофией плода.
- Тяжелые формы гестоза при отсутствии эффекта от интенсивной терапии: гестоз тяжелой степени — 1-2 дня, преэклампсия — 4-12 часов.

Выбор метода родоразрешения — в зависимости от степени тяжести гестоза, срока беременности (зрелость плода, биофизический профиль, прогноз его жизнеспособности), состояния родовых путей (степень зрелости шейки матки), сопутствующих экстрагенитальных заболеваний.

Методы анестезиологического пособия

Роды у женщин, страдающих тяжелыми формами гестоза, целесообразно проводить в специально оборудованной палате, где интенсивную терапию можно осуществлять в полной мере с обязательным участием опытного акушера и анестезиолога. Надо учитывать, что у таких женщин имеется тенденция к быстрому или даже стремительному течению родового акта. Об этом следует особенно хорошо помнить во избежание травматизма матери и плода. Вместе с тем современная терапия тяжелых форм гестоза, требующая включения нейролептических, наркотических и анальгетических средств, может способствовать ослаблению родовой деятельности и увеличению продолжительности родового акта. В таких случаях требуется своевременное назначение родостимулирующей терапии.

Чтобы избежать ослабления родовой деятельности, возможной при применении вышеперечисленных методов обезболивания, и при этом достичь максимального анальгетического и гипотензивного эффекта, в настоящее время методом выбора при родоразрешении

больных с гестозом является *эпидуральная анестезия*. При отсутствии противопоказаний (высокий риск развития ДВС, тяжелая патология ЦНС и позвоночника, наличие восходящей инфекции) роды у беременных с гестозом должны проводиться в условиях эпидуральной анестезии. Отсутствие отрицательного воздействия на системы жизнеобеспечения матери и плода, полная сегментарная анестезия, сохранение релаксации, управляемости на протяжении всего родового акта и в ближайшем послеродовом периоде — основные достоинства этого метода обезболивания. Эпидуральная анестезия оказывает специфическое воздействие на сердечно-сосудистую систему роженицы, блокируя констрикторную импульсацию из вазомоторного центра, уменьшая активность медиаторного звена симпатoadреиналовой системы, что обеспечивает создание относительной гипотонии в результате уменьшения ударного и минутного объема кровообращения и снижение общего периферического сопротивления.

Дозу местного анестетика (лидокаин 2%; нарошга 0,1-0,2%; маркаин 0,125 %) для каждой роженицы определяют индивидуально. Предварительно вводят пробную дозу, а затем, в соответствии с ростом и массой тела пациентки, основную дозу, объем которой варьирует от 6 до 12 мл. Интервалы между введением в начале родов — 60-90 минут, на высоте схваток — 30-40 минут. В настоящее время используются методики постоянного введения анестетика в эпидуральное пространство с помощью перфузора. Манипуляцию желательно выполнять при постоянном мониторинге жизненных функций роженицы. При достижении полного раскрытия шейки матки вливание анестетика в эпидуральное пространство прекращают, однако, когда тяжесть гестоза обуславливает необходимость исключения потуг, весь второй период родов проводится на фоне полной аналгезии.

Показания для оперативного родоразрешения

В зависимости от степени тяжести гестоза, состояния внутриутробного плода укорочение второго периода родов проводят с помощью перинеотомии или наложения акушерских щипцов.

Родоразрешение беременной путем кесарева сечения должно производиться только при достаточных и строго обоснованных показаниях.

Показания к родоразрешению операцией кесарева сечения:

- Эклампсия при беременности и в родах при отсутствии условий для быстрого родоразрешения через естественные родовые пути.

- Отсутствие эффекта от лечения, проводимого в течение 4-12 часов при преэклампсии.
- Тяжелые осложнения гестоза (кровоизлияние в мозг, в глазное дно, прогрессирующая ретинопатия, олигурия, почечная недостаточность).
- Отсутствие эффекта от интенсивной терапии тяжелых форм гестоза в течение 3 дней и неподготовленных родовых путях.
- Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.
- Ухудшение состояния роженицы в процессе родовой деятельности (нарастание АД, тахикардия, одышка, появление неврологических жалоб) при отсутствии условий для быстрого завершения родов через естественные родовые пути.
- Сочетание тяжелых форм гестоза с акушерской патологией (тазовое предлежание, многоплодие, крупный плод).
- Аномалии родовой деятельности (слабость, дискоординация).
- Отсутствие эффекта от родовозбуждения.
- Гипоксия плода при отсутствии условий для быстрого завершения родов через естественные родовые пути.

Общеизвестно, что гестоз невозможно вылечить. Единственно эффективный метод его лечения — окончание беременности. Тем не менее, комплексная патогенетическая терапия с применением современных высокоэффективных препаратов в целом ряде случаев позволяет остановить прогрессирование гестоза, добиться улучшения и стабилизации состояния беременной, Минимальная цель акушера при лечении гестоза— пролонгировать беременность до сроков гестации жизнеспособного плода, не нанеся ущерба здоровью матери. Максимальная — пролонгирование беременности до доношенного срока и родоразрешение через естественные родовые пути здоровым новорожденным.

ПРОФИЛАКТИКА ГЕСТОЗА

Для действенной профилактики гестоза необходим целый комплекс профилактических мер, в основе которых лежит защита эндотелиальной выстилки сосудов от повреждения. Объем профилактической терапии зависит от степени риска развития гестоза.

С учетом современных знаний, под полным комплексом профилактики гестоза подразумевается:

1. Лечение имеющейся сочетанной патологии.
2. Профилактика/восполнение микронутриентного дефицита.
3. Профилактика/снижение гипергомоцистеинемии,
4. Нормализация простациклин-тромбоксанового соотношения.
5. Гормональная поддержка процесса плацентации.
6. Формирование нормального антиоксидантного резерва организма.
7. Иммуномодулирующая терапия.
8. Антиагрегантная терапия.
9. Антикоагулянтная терапия.

Профилактика должна начинаться с предгравидарной подготовки и продолжаться курсами указанных медикаментозных воздействий на все звенья патогенеза гестоза в течение всей беременности. Вместе с тем, понятно, что одновременное назначение большого количества лекарственных средств одной пациентке, даже с самыми благими намерениями, категорически противопоказано. Во избежание полипрагмазии, целесообразно применение препаратов, обладающих спектром благоприятных воздействий на эндотелий.

Первым этапом профилактики является выявление групп риска развития гестоза (рис. 3).

В настоящее время определены факторы риска развития гестоза, которые могут быть оценены при сборе анамнеза и первичном обследовании беременной.

Известные факторы риска развития гестоза:

- Наличие гестоза при предыдущей беременности.
- Наличие гестоза у предыдущей жены партнера.
- Экстрагенитальная патология:
 - сахарный диабет;
 - ожирение;
 - АГ различного генеза;
 - заболевания почек;
 - заболевания сосудов, в том числе варикозная болезнь;
 - аутоиммунные заболевания.

Алгоритм профилактики развития гестоза



Рис. 3. Определение беременных группы риска развития гестоза

- Юный возраст и старше 35 лет.
- Наличие антифосфолипидных антител.
- Многоплодная беременность.
- Крупный плод.
- Наличие очагов инфекции.
- Наследственные тромбофилии.
- Приобретенные нарушения гемостаза.

Дополнительные факторы риска могут быть выявлены при исследовании генов предрасположенности к иммунной дезадаптации, нарушению цитокинового профиля, наследственной тромбофилии, эндотелиальной дисфункции. Осуществляются попытки создать генную сеть, в которую вовлечены все известные гены, могущие играть роль в развитии гестоза. Эти исследования в настоящее время доступны в крупных городах, где есть лаборатории пренатальной диагностики. Более подробно методы ранней диагностики повреждения эндотелия и генетической предрасположенности к гестозу представлены в методических рекомендациях «Эндотелиальная дисфункция при гестозе» [21].

К группе высокого риска развития гестоза, требующей проведения полного комплекса профилактических мероприятий, относятся пациентки с:

- тяжелым гестозом в анамнезе;
- соматической патологией, в основе которой лежит эндотелиальная дисфункция;
- двумя и более полиморфными вариантами генов, предрасполагающих к гестозу;
- измененными показателями клинико-лабораторного исследования;
- клиникой прегестоза.

Ключевым звеном в профилактике гестоза является коррекция имеющейся сочетанной патологии. Должна быть достигнута полная компенсация сахарного диабета и стабилизация АД при хронической АГ, снижение избыточной массы тела, санация очагов инфекции и противорецидивная (супрессивная) терапия хронических воспалительных заболеваний. Весьма актуально применение венотоников и компрессионного белья при наличии сопутствующей хронической венозной недостаточности.

Профилактика/восполнение микронутриентного дефицита

Очень важными компонентами в сбалансированной нутритивной поддержке при риске развития гестоза являются *кальций* и *магний*.

Препараты кальция целесообразно принимать в обеденное время и вечером, что предотвращает ускоренную потерю кальция во второй половине ночи вследствие циркадного ускорения резорбтивных процессов в кости. Препараты кальция рекомендуется принимать несколько раз в день из-за отрицательного дозозависимого эффекта фармакотерапевтической активности, лучше — во время еды. Препараты — кальцеин, кальций ДЗ — рекомендованы с 20-й недели и на весь период грудного вскармливания по 1 таблетке 2 раза в день.

Существенное значение в сбалансированной нутритивной поддержке при риске развития гестоза имеет *магний*. Магний оказывает комплексное воздействие на систему гемостаза. Он имеет эндотелиопротекторное действие, проявляющееся в активации выработки простаглицлина и NO и подавлении ТХА2. Кроме того, магний играет важную роль в гемодинамике. Весьма действенным при коррекции магниевых дефицита и профилактике гестоза является препарат *магне В₆*. Для профилактики гестоза рекомендуется прием магне В₆ по 1 таблетке 3 раза в день или 2 таблетки 2 раза в день в течение 2 недель.

Профилактика/снижение гипергомоцистеинемии

Известно, что биохимические превращения метионина и гомоцистеина происходят в присутствии витаминов группы В и фолиевой кислоты. При сочетании применения витаминов В₆, В₁₂ и фолиевой кислоты возникает выраженный синергический эффект, обеспечивающий естественный (безопасный) метаболизм гомоцистеина посредством его обратного превращения в метионин или включение гомоцистеина в каскад дальнейших превращений с образованием цистатиона. В результате происходит нейтрализация повреждающего действия гомоцистеина.

Создано большое количество поливитаминных и полиминеральных комплексов для беременных женщин, однако работы в этом направлении продолжаются, и главная задача — создание препарата, способного в минимальном объеме компенсировать суточную потребность в веществах, обладающего отличной переносимостью и безопасностью (так как прием препарата должен продолжаться 9-15 месяцев).

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлен целый ряд комплексных поливитаминов для беременных; особенно перспективным для коррекции/профилактики гипергомоцистеинемии является применение витаминных комплексов, содержащих весь ряд витаминов группы В и достаточное количество фолиевой кислоты. К таким поливитаминным препаратам относится в первую очередь Центрм Матерна. Состав этого комплекса сбалансирован с точки зрения суточной потреб-

Таблица 5

Комплексные поливитаминны для беременных

Название	Количество витаминов	Количество минералов	Наличие йода
Алфавит	13	10	есть
Витрум Пренатал	10	3	-
Компливит «Мама»	11	7	-
Центрум Матерна	12	8	есть
М-Т Перинатал	11	9	есть
Мульти-табс В-комплекс	7	-	• -
Прегнавиг	11	3	
ТеравитПрегна	12	10	• есть
Элевит Пронаталь	12	7	-

ности и содержит в оптимальной дозировке фолиевую кислоту (400 мкг), йод (200 мкг), а также бета-каротин, трансформирующийся в организме матери в витамин А без риска передозировки. Для профилактики гестоза рекомендуется также Теравит Прегна, поскольку содержит весь комплекс витаминов группы В, 1000 мкг фолиевой кислоты, 150 мкг йода и U_2 часть витамина А в виде бета-каротина.

Нормализация простаглицлин-тромбоксанового соотношения

Осуществляется с помощью терапии донаторами омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (о ω -3 ПНЖК).

Механизм действия препаратов, содержащих ю-3 ПНЖК, в частности, эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты, обусловлен их влиянием на метаболизм арахидоновой кислоты. Угнетение липоксигеназного пути и активация циклооксигеназного пути превращения арахидоновой кислоты, вызываемое со-3 ПНЖК, приводит к выраженному изменению баланса простаглицлин-тромбоксановой системы в сторону увеличения PGE₂. Применение этих препаратов оказывает многостороннее воздействие на гомеостаз сердечно-сосудистой системы, охватывающий биохимические показатели липидного обмена, перекисного окисления липидов, свертывания крови, фибринолиза и многих других систем организма, а также физиологических и функциональных показателей сердечно-сосудистой системы. Доказано, что чем ниже соотношение ю-6/со-3 ПНЖК в составе липидов диеты у больных, тем выше гипополипидемический эффект.

Разработанные в России пищевые добавки, полученные по оригинальной технологии из тканевого жира глубоководных морских рыб, содержат до 30 % ш-3 ПНЖК. Это препараты эйконол, полиен, полиск, теком, атероблок и некоторые другие. Профилактическая доза приема этих средств — по 4—12 капсул, в дозе до 8,0 г/сутки. Длительность лечения зависит от степени риска развития гестоза, но не менее 3 месяцев.

Атероблок, производства Исландии, содержит самое большое по сравнению с аналогами количество ю-3 ПНЖК (не менее 65 %). Рекомендуемая доза — по 1-2 капсулы в день во время еды. Продолжительность курса — 2-3 месяца.

Комплексным препаратом, содержащим витамины и ю-3 ПНЖК, является ***Норвесол***. Рекомендуемая доза — 2 капсулы 2 раза в день во время еды в течение месяца.

Гормональная поддержка процесса плацентации

Прогестерон способствует полноценности процесса плацентации. Только благодаря полноценной плаценте и угнетению специфических иммунных функций, достигается состояние взаимной «иммунотерпимости», предупреждающее преждевременное отторжение плода.

К натуральным прогестагенам относится только прогестерон. В России он выпускается в масляном растворе (1%, 2,5%) для внутримышечного применения. В 1999 г. в России зарегистрированы препараты прогестерона для орального и вагинального применения. Поскольку натуральный прогестерон плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, создание микронизированного прогестерона позволило улучшить его всасывание как в кишечнике, так и во влагалище.

Утрожестан — микронизированный натуральный прогестерон для орального и вагинального применения. Назначение поддерживающей дозы утрожестана в 200-300 мг/сут в сочетании со спазмолитическими средствами (но-шпой, магне В₆) способствует благоприятному течению беременности без терапии р-миметиками. При отсутствии клинических симптомов угрозы прерывания беременности, с целью профилактики гестоза, утрожестан назначается в минимальных дозировках (1-2 капсулы в сутки).

Антиоксиданты

К комплексным природным антиоксидантам, безопасным для применения с I триместра беременности, относятся некоторые растительные препараты.

Хофитол — лекарственное средство растительного происхождения, экстракт артишока полевого. Содержащиеся в артишоке цинарин с кафеолехиновыми кислотами оказывают желчегонный и липидоснижающий эффект; флавоноиды, Бе и Мп улучшают окислительно-восстановительные процессы в клетках, обеспечивают гепатопротективное действие: индуцируют микросомальные системы печени, стабилизируют мембраны гепатоцитов, связывают свободные радикалы, блокируют транспорт токсинов, стимулируют синтез белков и фосфолипидов; инулин, аскорбиновая кислота, каротин, витамины группы В способствуют нормализации обменных процессов; секвитерпенлактон улучшает клубочковую фильтрацию в почках, оказывает мягкий калийсберегающий диуретический эффект; усиливает выведение конечных продуктов азотистого обмена и. продуктов печеночной детоксикации.

С целью профилактики гестоза рекомендуется применение хофитол по 2-3 таблетки 3 раза в день за 15 минут до еды в течение 20-30 дней в I, II и III триместрах беременности.

Канефрон®Н — комбинированный препарат растительного происхождения, содержащий экстракты травы золототысячника, корня любистока лекарственного и листьев розмарина. Все три лекарственных растения содержат фенолкарбоновые кислоты, любисток и розмарин — эфирные масла, золототысячник — горечи, любисток — фталиды, розмарин — флавоноиды. Канефрон оказывает достаточно выраженное спазмолитическое, вазодилатирующее, противовоспалительное, антибактериальное и диуретическое действия. С целью профилактики гестоза, в первую очередь у беременных с заболеваниями почек, канефрон принимается внутрь по 50 капель или по 2 таблетки 3 раза в день, в течение 20-30 дней в I, II и III триместрах беременности.

Иммуномодуляторы

С точки зрения профилактики гестоза иммуномодулирующая терапия должна быть направлена на предотвращение образования и циркуляции медиаторов системного воспалительного ответа и тканевых повреждений (антифосфолипидные и анти-эндотелиальные антитела, цитокины, продукты активации комплемента).

В связи с тем, что практически во всех иммунных процессах участвуют ферменты, у беременных с хроническими воспалительными заболеваниями необходимо использование системной энзимотерапии для профилактики гестоза.

Так как энзимы являются макромолекулами, резорбции в кишечнике подвергается лишь небольшая их часть (7-44 %). Поэтому для достижения необходимой дозы энзимов на разовый прием назначают 5 и более таблеток. Для профилактики гестоза рекомендуется вобэнзим в течение 2-3 недель в дозе 15 драже в сутки, начиная с 20 недель беременности.

Дезагреганты и антикоагулянты

Пациенткам из группы **высокого риска развития гестоза**, помимо вышеперечисленных профилактических средств, необходимо назначение **дезагрегантов и антикоагулянтов**. Наиболее предпочтительные препараты — *курантил Н* (1 таб. 25 мг × 3 раза в день 3-4 недели) и *сулодексид* (1 капе. 450 ед. × 2-3 раза в день 3-4 недели), которые могут применяться несколькими

курсами во II и III триместрах беременности (желательно в 14, 20 и 30 недель).

Снижение рождаемости, наблюдающееся в России в последние десятилетия, является серьезной национальной проблемой. В связи с этим первостепенной задачей акушерства является уменьшение частоты невынашивания беременности, снижение перинатальной заболеваемости и смертности.

Выявление пациентов группы риска по развитию гестоза, своевременная и проведенная в полном объеме профилактика и ранняя терапия гестоза помогут пролонгировать беременность и снизить частоту тяжелых форм гестоза и тем самым — прерываний беременности по медицинским показаниям в связи с нарастанием тяжести гестоза.

Мы надеемся, что данные методические рекомендации будут способствовать правильной постановке диагноза, выбору рациональной тактики ведения и медикаментозной терапии гестоза и позволят существенно улучшить исход беременности как для матери, так и для плода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Айламазян Э. К.* Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: руководство / Айламазян Э. К. — СПб.: Н-Л, 2002. — 432 с.
2. *Айламазян Э. К.* Антиоксиданты в физиологических и патологических процессах жизнедеятельности организма / Айламазян Э. К., Костюшов Е. В., Джанашия М. М., Омелянюк Е. В. — СПб.: Изд-во Петрополис, 2001. — 63 с.
3. *Аржанова О. И.* Нарушение механизмов адаптации при гестозе и методы их коррекции / Аржанова О. И. // Вестн. Росс. ассоциации акуш.-гин. — 1998. — № 4. — С. 48-51
4. *Габелова К. А.* Системная энзимотерапия в комплексном лечении гестоза, осложненного плацентарной недостаточностью / Габелова К. А. // Системная энзимотерапия / под ред. М. А. Репиной. — СПб.: Изд-во Человек, 2002. — С. 29-35.
5. *Давидович И. М.* Артериальная гипертензия и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (нормодипина) / Давидович И. М., Блощинская И. А., Петричко Т. А. // РМЖ. — 2003. — № 4. — С. 197-200.
6. Доклад Рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по высокому артериальному давлению при беременности. — М., 2006. — 55 с.
7. *Евсюкова И. И.* Сахарный диабет: беременные и новорожденные / Евсюкова И. И., Кошелева Н. Г. — СПб.: Спец. лит., 1996. — 269 с.
8. *Зайнулина М. С.* Доноры оксида азота в терапии гестоза; влияние на состояние эндотелия и гемодинамику в функциональной системе мать-плацента-плод / Зайнулина М. С., Малаховская Е. А. // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2004. — Т. LIII, вып. 4. — С. 42-47.
9. Лечение артериальной гипертензии беременных / Барабашкина А. В., Вертий А. Л., Ткачева О. Н. [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — № 4. — С. 51-56.
10. *Мозговая Е. В.* Антикоагуляционная терапия как патогенетический метод лечения и профилактики гестоза у беременных / Мозговая Е. В., Печерина Л. В. // Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / Под ред. Петрищева Н. Н. — СПб.: ИИЦ ВМА, 2007. — С. 232-249.
11. *Мурашко А. В.* Роль антиагрегантов в акушерской практике / Мурашко А. В., Кумыкова З. Х. // Consilium medicum. — 2006. — N 6. — С. 23-27.
12. *Никологорская Е. В.* Профилактика гипертензивных форм гестоза с помощью МдВб при невынашивании беременности в анамнезе / Никологорская Е. В. // Росс. вестник акуш.-гин. — 2005. — Т. 5, № 1. — С. 40-42.
13. *Павлова Н. Г.* Применение препарата милдронат в акушерстве / Павлова Н. Г., Кривцова Е. И., Константинова Н. Н. // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2001. — Т. L, вып. 4. — С. 29-32.

14. *Перова И. В.* Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии / Перова И. В. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 4(4). — С. 112-118.
15. Применение низкомолекулярных гепаринов при беременности / Баркаган З. С, Sanson В., Lensing А. [et al.] // Клиническая фармакология и терапия. — 1998. — № 4. — С.21—24.
16. *Пустотина О. А.* Обоснование к применению уростестона во второй половине беременности //Пустотина О.А. //Трудный пациент. — 2005. —Т. 3, № 9. — С. 12-15.
17. *Серов В. Н.* Гестоз: современная лечебная тактика / Серов В. Н. // Фарматека. — 2004, —№ 1. — С. 67-71.
18. *Стрижаков А. И.* Дифференцированный подход к выбору терапии и акушерской тактики у беременных с артериальной гипертензией / Стрижаков А. Н., Игнатко И. В., Самсонов З. А., Дуболазов В. Д. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — № 1. — С. 7-15.
19. *Ткачева О. И.* Антигипертензивная терапия бета-блокаторами при артериальной гипертензии беременных: за и против / Ткачева О. Н., Мурашко Л. В., Вертский А. Л., Тумбаев И. В. // Кардиология. — 2003. — № 6. — С. 77-83.
20. *Шифман Е. М.* Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве / Шифман Е. М., Тиканадзе А. Д., Вартаков В. Я. — Петрозаводск: Изд-во ИнтелТек, 2001. — 304 с.
21. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: методические рекомендации / Мозговая Е. В., Малышева О. В., Иващенко Т. Э. [и др.], — СПб.: Изд-во Н-Л, 2003. — 32 с.

ДЛЯ ЗАМЕТОК

akusher-lib.ru

Научное издание

Мозговая Елена Витальевна, Аржанова Ольга Николаевна

*Под редакцией академика РАМН, заслуженного
деятели науки РФ, профессора Э. К. Айламазяна*

Медикаментозная терапия и профилактика гестоза

Методические рекомендации

Серия Ex libris

«Журнал акушерства и женских болезней»

ООО «Издательство Н-Л»
Генеральный директор В. Г. Родин
Выпускающий редактор Л. А. Титова
Корректор О. Е. Ларионова
Верстка С. С. Яковлева

Изд. лиц. ИД № 06413 от 10.12.2001.

Подписано в печать 12,05.2008.

Формат издания 60х90/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Times New Roman.

Печать офсетная. Усл. ПСЧ. л. 2,5. Тираж 3 500 экз.

Номер заказа

ISBN 978-5-94869-054-4



9 785948 690544