

# Оглавление

|                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Участники издания .....                                                                                                            | 4   |
| Список сокращений и условных обозначений .....                                                                                     | 6   |
| Введение .....                                                                                                                     | 9   |
| <b>Глава 1.</b> Фармакотерапия беременных и родильниц .....                                                                        | 15  |
| <b>Глава 2.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на тонус миометрия.....                                   | 37  |
| <b>Глава 3.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения критических состояний в акушерстве .....   | 58  |
| <b>Глава 4.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для обезболивания родов и при кесаревом сечении.....   | 184 |
| <b>Глава 5.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов..... | 224 |
| <b>Глава 6.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при экстрагенитальных заболеваниях .....               | 293 |
| <b>Глава 7.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для контрацепции.....                                  | 404 |
| <b>Глава 8.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых в эндокринной гинекологии.....                         | 453 |
| <b>Глава 9.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств для стимуляции овуляции и посттрансферной поддержки.....            | 515 |
| <b>Глава 10.</b> Клиническая фармакология средств для завершения беременности .....                                                | 534 |
| <b>Глава 11.</b> Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых на этапе прегравидарной подготовки .....              | 542 |
| Приложение .....                                                                                                                   | 552 |
| Предметный указатель.....                                                                                                          | 555 |

# Введение

**Клиническая фармакология** изучает воздействие лекарственных средств (ЛС) на организм пациента. Познавание этиологии и патогенеза заболеваний позволяет не только создать необходимый лекарственный препарат, но и разработать рациональные методы его применения. В настоящее время очевидно, что каждый врач, независимо от специализации, должен хорошо знать основы клинической фармакологии. Лекарственная терапия способна улучшить качество жизни пациентов, а порой, за счет устранения симптомов болезни, даже вернуть их в полноценную социальную среду. Наконец, на фоне лечения у пациентов улучшается не только качество жизни, но и количество прожитых лет.

Арсенал лекарственных препаратов стремительно увеличивается. Всего 100 лет назад в распоряжении врача было лишь несколько эффективных средств: морфин, хинин, ацетилсалициловая кислота, эфир, наперстянка. За короткий период времени были синтезированы тысячи фармацевтических субстанций, послуживших основой для создания новых, эффективных лекарств. Одновременно произошло изменение философии терапии от «не навреди» к осознанному анализу баланса *пользы и риска*. **Все лекарственные препараты имеют побочные эффекты**, и задача клинической фармакологии — оценить целесообразность использования ЛС в медицинской практике с учетом возможного риска, что обрело особую остроту в современных реалиях преобладания коморбидных пациентов. В целях минимизации возможных рисков *клинические исследования* любого нового ЛС включают *четыре основные фазы*.

**Первая фаза** подразумевает изучение нового препарата на здоровых испытуемых в целях оценки переносимости препарата, определения фармакокинетических параметров при однократном приеме, уточнения режима дозирования. Важной целью первой фазы клинических испытаний служит выявление потенциальной токсичности и нежелательных лекарственных реакций, но эти исследования непродолжительны и их проводят у ограниченного числа участников. Следовательно, в ходе этой фазы удастся выявить только

наиболее частые и выраженные нежелательные явления, связанные с применением нового ЛС.

**Вторая фаза** позволяет оценить эффективность и безопасность нового препарата, а также определить диапазон доз для лечения больных. Эти исследования преимущественно дают информацию о фармакодинамике нового ЛС.

Во время **третьей фазы** объем исследований расширяется. Предметом изучения становится не только фармакодинамика нового ЛС, но и его клиническая эффективность в реальных условиях медицинской практики. В случае успешных испытаний новый препарат может быть зарегистрирован.

Исследования **четвертой фазы** позволяют ответить на некоторые вопросы, возникающие в ходе применения ЛС: *оптимальная продолжительность лечения, преимущества и недостатки* нового препарата в сравнении с другими, в том числе более новыми ЛС, особенности назначения у пожилых, детей, беременных и лактирующих, отдаленные эффекты лечения, новые показания и т.д.

Клиническая фармакология обеспечивает фундамент для разработки общих принципов рациональной, безопасной и эффективной лекарственной терапии конкретного заболевания, безопасного применения новых лекарственных препаратов.

Важными разделами клинической фармакологии являются фармакодинамика и фармакокинетика.

**Фармакодинамика** — раздел фармакологии, изучающий:

- механизмы действия (то есть сущность процессов взаимодействия с тканевыми, клеточными или субклеточными структурами, а также со специфическими или неспецифическими рецепторами);
- фармакологические эффекты;
- локализацию действия ЛС.

Более коротко фармакодинамику можно определить как раздел фармакологии, изучающий воздействие ЛС на организм (что происходит в организме при приеме ЛС).

Свойство лекарственного препарата давать избирательный эффект обусловлено способностью связываться со специфическими биоструктурами в организме. К числу таких структур относят рецепторы, ферменты, ионные ка-

налы, транспортные системы. Избирательность действия лекарственного вещества определяется как его аффинитет (сродство).

Второй характеристикой лекарственного вещества является его способность индуцировать фармакологический ответ, давать эффект после взаимодействия с рецептором. Эта способность обозначается как внутренняя активность ЛС, или его эффективность. Рецепторы, расположенные на клеточных мембранах, могут быть связаны с ионными каналами, системой внутриклеточных мессенджеров (передатчиков), внутриклеточными ферментами. Наряду с этим особо выделяют внутриклеточные рецепторы. За счет взаимодействия с рецепторами лекарственные вещества способны изменять функции клеток, органов и целых систем (в том числе репродуктивной). Лекарственные вещества, возбуждающие рецепторы, относят к полным или частичным агонистам. Блокаду рецепторов вызывают антагонисты и инверсированные агонисты.

**Фармакокинетика** — один из основных разделов фармакологии, изучающий движение ЛС в организме, и именно она в количественном плане описывает (характеризует) абсорбцию (всасывание), распределение, биотрансформацию и экскрецию (выведение) ЛС из организма. Другими словами, фармакокинетика изучает судьбу ЛС в организме (что происходит с ЛС при их попадании в организм и далее в ходе их возможного взаимодействия). К факторам, определяющим фармакокинетику лекарственного вещества, относят биодоступность (долю достигшего плазмы крови неизмененного лекарственного вещества по отношению к исходной дозе), функциональное состояние печени и почек, возраст, пол пациентки. Фармакокинетика ЛС может определяться генетическими особенностями организма конкретного человека. Возникло новое направление — фармакогенетика, наука, которая изучает влияние определенного гена на фармакокинетические параметры определенного лекарственного вещества (например, полиморфизм генов, кодирующих микросомальные ферменты печени).

**Взаимодействие ЛС.** Взаимодействие ЛС — изменение фармакологического эффекта одного ЛС при одновремен-

ном или последовательном назначении с другими ЛС. Клинически значимые лекарственные взаимодействия изменяют их эффективность и в итоге определяют безопасность фармакотерапии. В основе рациональной комбинации ЛС лежит такое их взаимодействие, которое в итоге должно привести к увеличению эффективности и повышению безопасности фармакотерапии. *Фармакокинетическое взаимодействие* — влияние одного ЛС на фармакокинетические процессы (всасывание, распределение, метаболизм, выведение) другого. *Фармакодинамическое взаимодействие* — влияние одного ЛС на фармакологическую активность другого, при этом концентрация ЛС в плазме не изменяется. Под *антагонизмом* понимают взаимодействие ЛС, приводящее к устранению части или всех фармакологических эффектов одного или нескольких препаратов. *Синергизм* характеризуется однопольным действием ЛС, обеспечивающим более сильный фармакологический эффект, чем действие каждого препарата в отдельности.

Врачу любой специальности следует помнить, что ЛС вступают как в фармакокинетическое, так и в фармакодинамическое взаимодействие с пищей. Этот процесс происходит в основном на уровне всасывания и зависит как от физико-химических характеристик самого ЛС, так и от качественно состава рациона.

**Побочное действие.** ЛС применяются в целях достижения определенного эффекта, который называют основным. Все остальные эффекты ЛС определяют как побочные действия. Побочное действие может быть полезным, индифферентным или неблагоприятным, а в ряде случаев — даже опасным для здоровья и жизни. Характер побочного действия следует оценивать в соответствии с конкретной клинической ситуацией.

Выделяют **пять типов побочных эффектов**:

А — предсказуемая реакция на лекарственный препарат, как правило, связанная с механизмом действия и зависящая от дозы (80% всех нежелательных реакций, например атриовентрикулярный блок, вызванный  $\beta$ -адреноблокаторами);

В — идиосинкразия, не связанная с дозой препарата (апластическая анемия, вызванная хлорамфениколом);

С — реакции при длительном введении препарата (отсроченная дискинезия при длительном введении антипсихотических средств);

Д — отсроченные реакции (тератогенное действие ретиноидов);

Е — реакции на окончание лечения (синдром отмены).

Клиническая фармакология изучает особенности действия лекарственных веществ у различных категорий пациентов (беременных, лиц пожилого возраста и т.п.), взаимодействие препаратов при их совместном применении, влияние пищи на фармакокинетику ЛС и др.

На практике знание основ клинической фармакологии **позволяет акушеру-гинекологу:**

- выбрать ЛС для лечения конкретной больной;
- определить наиболее подходящие лекарственные формы и режимы их применения;
- выбрать путь введения препарата;
- применять максимально рациональные комбинации ЛС;
- мониторировать эффекты ЛС;
- прогнозировать, предупреждать и устранять побочные реакции и нежелательные последствия взаимодействия ЛС.

В настоящее время в Российской Федерации (РФ) зарегистрировано более 30 000 лекарственных препаратов. В зависимости от функциональных особенностей выделяют несколько их классификаций, например алфавитную, химическую или комбинированную фармакологическую. Согласно последней классификации, ЛС делят на разряды — большие блоки, соответствующие системе организма, подвергающейся действию ЛС. Разряды подразделяют на классы. Класс определяет характер фармакологического действия. Классы делят на группы, а группы подразделяют на подгруппы. Таким образом, фармакологическая классификация имеет многоступенчатый характер.

В инструкции по медицинскому применению в настоящее время используется международная анатомо-терапевтико-химическая классификация, учитывающая анатомическую локализацию действия препарата, его фармакологические особенности, а также химическую структуру. Согласно этой классификации, лекарственные препараты классифи-

цируются по признакам пяти уровней. Первый уровень указывает анатомический орган или систему органов и имеет буквенный код, например код G «Средства для лечения заболеваний мочеполовой системы и половые гормоны». В рамках этого кода существует подгруппа G03 «Половые гормоны». Более низкий уровень классификации содержит буквенный код, например G03C «Эстрогены», далее G03CB «Синтетические эстрогены» и, наконец, G03CB02 «Диэтилstilьбэстрол». В этой классификации указаны **только международные непатентованные наименования ЛС**.

## Глава 2

# Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на тонус миометрия

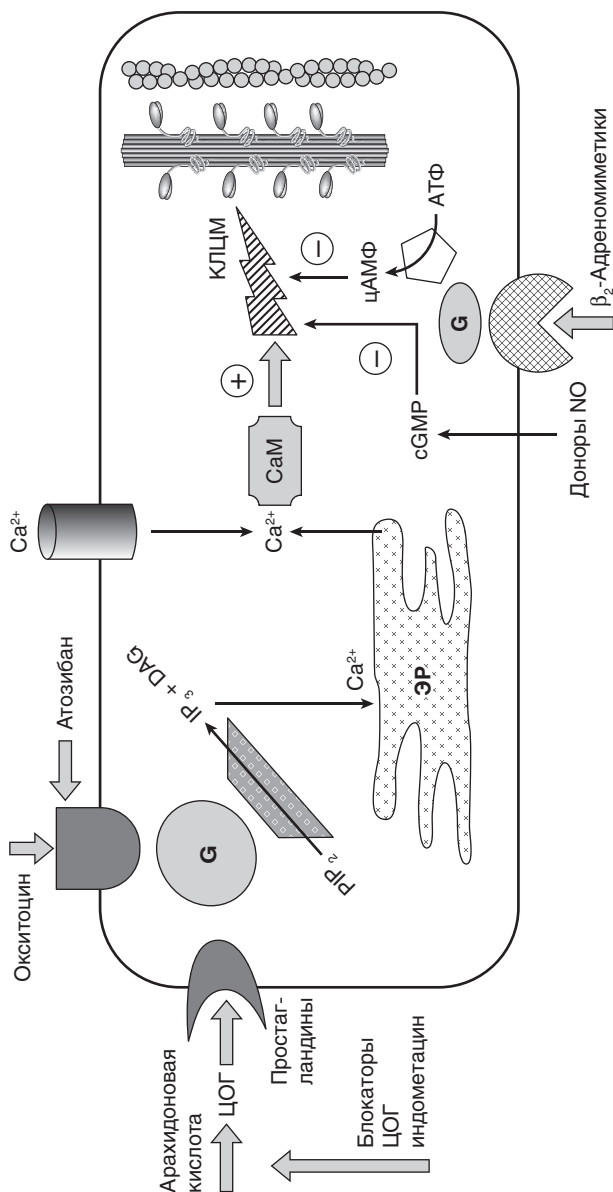
Тонус матки — интегральный результат влияния гормонов (окситоцина), биологически активных веществ (простагландинов) и вегетативной иннервации, обеспечивающих тонизирующее и расслабляющее воздействие на гладкомышечную ткань миометрия. В регуляции тонуса миометрия участвует большое количество эндогенных соединений (ацетилхолин, норадреналин, серотонин, гистамин, брадикинин, окситоцин, вазопрессин<sup>®</sup>, простагландины и т.д.), многочисленные рецепторы к которым обнаружены на миоцитах матки.

Причинами изменений сократительной активности матки могут быть нарушения различных звеньев ее регуляции. Механизм регуляции родовой деятельности многокомпонентен и зависит от состояния матери и плода. При нарушении каких-либо звеньев механизма регуляции сократительная активность матки изменяется разнонаправленно — в сторону как гипо-, так и гиперактивности.

Мышечный слой матки выполняет важные функции на протяжении практически всей жизни женщины, обеспечивая не только достаточную силу сокращений при родах, но и длительное расслабление в период беременности и изменение тонуса матки в зависимости от фазы менструального цикла.

Нейрогуморальная регуляция тонуса гладкомышечных клеток обеспечивает изменение их тонуса в широком диапазоне с различной силой и частотой. Основным регулятором этого процесса является концентрация ионизированного кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в цитоплазме клеток миометрия.

**Механизм мышечного сокращения.** Сократительный механизм гладкой мышечной клетки обеспечивают актин и миозин. Тонкие волокна представляют собой актин, который в покое состоит из глобулярных мономеров, способных полимеризоваться. Миозин составляет толстые волокна.



**Рис. 2.1.** Механизм регуляции сократимости миомеритрии при помощи некоторых лекарственных средств. PIP<sub>2</sub> — фосфатидилинозитол бифосфат; IP<sub>3</sub> — инозитолтрифосфат; DAG — диацилглицерин; ER — эндоплазматический ретикулум; cGMP — гуанозинциклофосфат; G — G-белок; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; КЛЦМ — киназа легких цепей миозина; CaM — кальмодулин; АТФ — аденозинтрифосфат; NO — оксид азота

Сопряжение процесса возбуждения гладкомышечной клетки и ее сокращения обеспечивается в основном ионизированным кальцием. В физиологических условиях изменения концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  обуславливают переход от расслабления (концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме низкая) к сокращению (содержание  $\text{Ca}^{2+}$  повышается), последующее снижение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к расслаблению гладкомышечных клеток (рис. 2.1).

## 2.1. Лекарственные средства, снижающие сократительную активность миометрия

Токोलитики — фармакологические препараты, снижающие сократительную активность миометрия.

Клиническим протоколом «Преждевременные роды» (2024) рекомендованы в качестве токолитиков следующие препараты:

- блокаторы кальциевых каналов;
- блокаторы рецепторов окситоцина;
- нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

В качестве первой линии токолитической терапии рекомендованы нифедипин (блокатор медленных кальциевых каналов) и атозибан (препарат, блокирующий рецепторы окситоцина). Рекомендации ВОЗ (2022) определяют нифедипин препаратом выбора на основании оптимального соотношения пользы и вреда, стоимости и приемлемости. Преимуществ атозибана в сравнении с нифедипином не доказано, поэтому с учетом стоимости атозибан следует назначать при наличии противопоказаний к применению нифедипина и других токолитиков, особенно в сроках 32<sup>0</sup>–33<sup>6</sup> нед.

Стоит отметить, что не у всех перечисленных групп в показаниях значится токолиз (табл. 2.1), поэтому их применение off-label возможно с письменного информированного согласия пациентки.

*Магния сульфат* прямым токолитическим действием **не обладает**, хотя ионы магния, конкурируя с ионами внутриклеточного кальция, способствуют гиперполяризации мембраны клетки и подавляют активность легкоцепочечной миозинкиназы.

**Таблица 2.1.** Токолитики

| Группы ЛС, которые в инструкции по медицинскому применению имеют показание «токолиз» | Группы ЛС, которые в инструкции по медицинскому применению не имеют показаний «токолиз» |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| $\beta_2$ -Адреномиметики                                                            | НПВС                                                                                    |
| Антагонисты окситоциновых рецепторов                                                 | Блокаторы кальциевых каналов                                                            |
|                                                                                      | Препараты магния                                                                        |

**Достоверных различий в эффективности токолитиков разных классов нет.**

Назначение токолитиков при угрозе преждевременных родов необходимо исключительно для обеспечения **транспортировки плода *in utero*** в учреждение соответствующего уровня и профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденного.

### **Блокаторы кальциевых каналов**

Блокаторы кальциевых каналов из группы дигидропиридинов, к которым относится *нифедипин*, связываются с соответствующим дигидропиридиновым рецептором, расположенным на  $\alpha_1$ -субъединице кальциевого канала, и нарушают поступление ионизированного кальция в гладкомышечные клетки через медленные потенциалозависимые каналы. Блокада этих каналов приводит к истощению запасов кальция в эндоплазматическом ретикулуме и снижению, таким образом, сократимости гладкомышечных клеток.

### **Что делать не надо!**

В связи с отсутствием доказательств эффективности **профилактические курсы** токолитиков (после эпизода угрожающих преждевременных родов) **нецелесообразны**.

$\beta$ -Адреномиметики **не рекомендованы** в качестве препаратов для токолитической терапии в связи с повышенным риском развития в дальнейшем астмы у детей. Данная рекомендация распространяется и на гексопреналин, несмотря на то, что он является токолитиком с доказанной эффективностью.

Не рекомендована многокомпонентная токолитическая терапия (три и более препарата) из-за отсутствия исследований, доказывающих безопасность, а также соотношение польза–риск.

Применение **спазмолитиков**: метоциния йодида, дротаверина, папаверина — в целях влияния на тонус маточной мускулатуры **не имеет доказательной базы**.

В РФ *нифедипин* **не зарегистрирован** в качестве токолитического средства, поэтому перед его применением необходимо получить письменное информированное согласие пациентки на его использование. Применение нифедипина, согласно актуальным клиническим рекомендациям, возможно с 24-й недели беременности и требует заключения врачебной комиссии (зав. отделением и 2 врача — акушера-гинеколога).

### ***Нифедипин (Nifedipinum)***

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Блокатор медленных кальциевых каналов.

#### **Механизм действия**

Селективный блокатор медленных кальциевых каналов, производное 1,4-дигидропиридина. Уменьшает ток внеклеточных ионов кальция внутрь гладкомышечных клеток.

Блокирует кальциевые каналы L-типа (связывается с S6-сегментом III и IV доменов  $\alpha$ -субъединицы канала) гладких мышц.

#### **Фармакокинетика**

Нифедипин быстро и почти полностью (более 90%) абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После приема внутрь его биодоступность составляет 40–60%. Прием пищи повышает биодоступность. Дает эффект первого прохождения через печень. Проникает через плацентарный и гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), выделяется с грудным молоком. Полностью метаболизируется в печени. Выводится почками в виде неактивных метаболитов (70–80% принятой дозы).

**Показания в акушерстве и гинекологии**

АГ. Токолиз (вне инструкции).

**Режим дозирования**

Токолиз (согласно актуальным клиническим рекомендациям): 20 мг внутрь, далее, если сокращения матки сохраняются, по 10 мг каждые 6 ч в течение 3–7 дней или до завершения беременности (в зависимости от того, что наступит раньше). Рекомендуемый мониторинг: периодический контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) плода, ЧСС и артериального давления (АД) матери каждые 30 мин в течение первого часа, затем каждый час в течение первых 24 ч, затем каждые 4 ч.

АГ во время беременности: нифедипин следует принимать внутрь, а не класть под язык, по 10–20 мг 3 раза в сутки. Гипертонический криз — сублингвально по 10 мг через каждые 30 мин (суммарная доза — до 100 мг) под тщательным контролем АД.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к нифедипину и другим производным дигидропиридина, острая стадия инфаркта миокарда (первые 4 нед), артериальная гипотензия [систолическое АД (САД) ниже 90 мм рт.ст.], сердечная недостаточность (в стадии декомпенсации), выраженный митральный стеноз, идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз.

**Побочные действия**

Запор, диарея, головокружение, рвота, головная боль, тошнота. Необычные побочные эффекты: изменения сердечной проводимости, расширение подкожных сосудов, лекарственный гепатит, задержка жидкости, гипокальциемия, гипогликемия, гипотония, тахикардия, изменение маточно-плацентарного кровотока.

**Применение при беременности и лактации**

До 20 нед беременности противопоказано. Грудное вскармливание необходимо прекратить.

### Лекарственные взаимодействия

Выраженность снижения АД усиливается при одновременном назначении нифедипина с другими гипотензивными препаратами, циметидином, ранитидином, диуретиками и трициклическими антидепрессантами.

В сочетании с нитратами усиливаются тахикардия и гипотензивное действие нифедипина.

Одновременное назначение  $\beta$ -адреноблокаторов необходимо проводить в условиях тщательного врачебного контроля, поскольку это может обусловить слишком выраженное снижение АД, а в некоторых случаях — усугубление симптомов сердечной недостаточности. Нифедипин снижает концентрацию хинидина, повышает концентрацию дигоксина и теофиллина в плазме крови, в связи с чем следует контролировать клинический эффект и/или содержание дигоксина и теофиллина в плазме крови.

Рифампицин ослабляет действие нифедипина (ускоряет метаболизм последнего за счет индукции активности ферментов печени).

### Торговые наименования

Нифедипин<sup>а</sup>, Коринфар<sup>а</sup>, Кордафлекс<sup>а</sup>.

### Нестероидные противовоспалительные средства

Простагландины играют существенную роль в инициации и поддержании сократительной функции матки в процессе родов. Они способствуют формированию щелевых контактов между миоцитами и увеличению окситоциновых рецепторов, усиливают приток ионов кальция.

Индометацин — неспецифичный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) — фермента, участвующего в синтезе простагландинов из арахидоновой кислоты. Актуальные Клинические рекомендации предписывают применение индометацина в качестве токолитика до 28<sup>9</sup> нед беременности в течение не более 48 ч, что обусловлено риском неблагоприятных эффектов для плода, таких как преждевременное закрытие артериального протока, олигогидрамнион, некротизирующий энтероколит, внутрижелудочковые кровоизлияния.

Индометацин (*Indomethacinum*) — см. раздел 5.2.

## **Блокаторы окситоциновых рецепторов**

Атозибан — селективный антагонист рецепторов окситоцина и вазопрессина<sup>®</sup>. Он конкурентно связывается с окситоциновыми рецепторами в миометрии и децидуальной оболочке, предотвращая повышение внутриклеточного кальция, а также ингибирует окситоцин-индуцируемую продукцию простагландина F2 $\alpha$ . Теоретически атозибан должен быть более эффективен на более позднем гестационном сроке, когда плотность окситоциновых рецепторов и чувствительность матки к окситоцину повышаются.

### **Атозибан (*Atosibanum*)**

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Родовой деятельности подавляющее средство — блокатор окситоциновых рецепторов.

#### **Механизм действия**

Атозибан — синтетический пептид, являющийся конкурентным антагонистом эндогенного окситоцина на уровне рецепторов. Атозибан, связываясь с рецепторами окситоцина, снижает частоту маточных сокращений и тонус миометрия, приводя к подавлению сократимости матки. Также атозибан связывается с рецепторами вазопрессина<sup>®</sup>, угнетая эффект вазопрессина<sup>®</sup>, но при этом не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему.

Расслабление матки начинается сразу после введения атозибана, в течение 10 мин сократительная активность миометрия значительно снижается, поддерживая стабильный функциональный покой матки (менее четырех сокращений в час) в течение 12 ч.

#### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические показатели ( $V_d$ , клиренс и  $T_{1/2}$ ) не зависят от дозы. Атозибан проникает через плацентарный барьер. В плазме крови и моче идентифицировано два метаболита. Атозибан определяется в моче в очень малых количествах, его концентрация в моче в 50 раз ниже концентрации метаболитов.

**Показания**

Токолиз.

**Режим дозирования**

Атозибан вводят внутривенно сразу же после постановки диагноза «преждевременные роды» в три этапа: вначале в течение 1 мин вводят один флакон 0,9 мл препарата без разведения (начальная доза — 6,75 мг); сразу после этого в течение 3 ч проводят инфузию препарата (два флакона концентрата разводят согласно инструкции по приготовлению раствора для инфузии) в дозе 300 мкг/мин (скорость введения — 24 мл/ч, доза атозибана — 18 мг/ч); после этого проводят продолжительную инфузию препарата, требующую непрерывного введения шести флаконов концентрата (в дозе 100 мкг/мин, скорость введения — 8 мл/ч, доза атозибана — 6 мг/ч), состоящего из трех этапов: каждые два флакона необходимо развести согласно инструкции по приготовлению раствора для инфузии.

Общая продолжительность лечения не должна превышать 48 ч. Максимальная доза атозибана на весь курс не должна превышать 330 мг.

Если возникает необходимость в повторном применении атозибана, также следует начинать с первого этапа, за которым будет следовать инфузионное введение препарата (этапы 2 и 3). Повторное применение можно начинать в любое время после первого применения препарата, повторять его можно до трех циклов. Если после трех циклов терапии препаратом сократительная активность матки не снижается, следует рассмотреть вопрос о применении другого препарата.

**Противопоказания**

Срок беременности менее 24 или более 33 полных недель; преждевременный разрыв оболочек при беременности сроком более 30 нед; задержка роста плода; аномальная ЧСС у плода; маточное кровотечение, требующее немедленного родоразрешения; эклампсия и тяжелая ПЭ, требующая немедленного родоразрешения; гибель плода; подозрение на внутриматочную инфекцию; предлежание плаценты; отслойка плаценты; любые состояния матери и плода, при которых сохранение беременности представляет опасность; грудное вскармливание; повышенная чувствительность к атозибану.

**Побочные действия**

*ЖКТ:* тошнота, рвота.

*Обмен веществ:* гипергликемия.

*Нервная система:* головная боль, головокружение, бессонница.

*Сердечно-сосудистая система:* тахикардия, артериальная гипотензия, приливы.

*Кожа:* зуд, кожная сыпь.

*Половая система:* маточное кровотечение, атония матки.

*Другие:* аллергические реакции.

**Особые указания**

При подозрении на преждевременный разрыв оболочек пользу от применения атозибана для пролонгирования родов следует сопоставить с потенциальным риском развития хориоамнионита.

С осторожностью следует применять атозибан при многоплодной беременности, а также при сроке беременности 24–27 нед (из-за отсутствия достаточного клинического опыта).

В случае персистирующих сокращений матки во время введения атозибана следует проводить мониторинг сокращений матки, а также следить за ЧСС плода.

Опыт применения атозибана у пациенток с нарушением функций печени и почек отсутствует.

Атозибан не применяется в случаях аномального прикрепления плаценты.

При задержке роста плода решение о продолжении введения или о повторном введении атозибана зависит от оценки зрелости плода.

Как антагонист окситоцина атозибан теоретически может способствовать релаксации матки и спровоцировать послеродовое маточное кровотечение, поэтому следует постоянно проводить оценку степени кровопотери после родов.

**Применение при беременности и лактации**

Применять только в случае диагностированных преждевременных родов сроком от 24 до 33 полных недель беременности. Противопоказан при грудном вскармливании.

**Лекарственное взаимодействие**

Одновременное применение атозибана и алкалоидов спорыньи нецелесообразно в связи с противоположным фармакологическим действием и показаниями к применению.

**Торговые наименования**

Атозибан<sup>а</sup>.

## **2.2. Лекарственные средства, повышающие сократительную активность миометрия**

В РФ зарегистрированы 2 группы ЛС, повышающих тонус и сократительную способность миометрия:

- препараты окситоцина;
- простагландины.

Показанием к применению препарата той или иной группы служит конкретная клиническая ситуация: маточное кровотечение после родов или аборта, прерывание беременности в I или II триместре, первичная (вторичная) слабость родовой деятельности и т.д.

**Препараты окситоцина**

Окситоцин, продуцируемый в задней доле гипофиза матери и плода, обладает сильным утеротоническим влиянием на клетки миометрия, повышает тонус матки, синхронизирует действие отдельных мышечных пучков путем стимуляции синтеза простагландина 2 $\alpha$ , особенно к концу родового акта. Окситоцин вместе с простагландином 2 $\alpha$  обеспечивает рождение плода, отделение плаценты и выделение последа, сокращение матки в послеродовом периоде.

**ВВ!** Необходимо помнить, что при введении экзогенного окситоцина выработка эндогенного окситоцина снижается, что может приводить к вторичной слабости родовой деятельности.

Усиливая действие ацетилхолина, окситоцин угнетает активность холинэстеразы, чем может способствовать разви-