

УДК 618.3-06:616.8-009.24+616.12-008.331.1]-085

ЧЕРНИЙ В.И., КОСТЕНКО В.С., КАБАНЬКО Т.П., БЕРНАДИНЕР Е.А., СТЕЦИК В.Ю.
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра анестезиологии,
интенсивной терапии, медицины неотложных состояний и кардиохирургии УНИПО

КОРРЕКЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ

Резюме. Несмотря на появление новых гипотензивных препаратов, вопрос выбора максимально эффективной и безопасной гипотензивной терапии у пациенток с преэклампсией тяжелой степени остается открытым. Препарат, с помощью которого можно быстро и эффективно добиться стойкого гипотензивного эффекта с минимальным количеством побочных реакций и отрицательного влияния на организм матери и плода, должен в первую очередь воздействовать на патогенетические звенья преэклампсии. Известно, что данными эффектами обладают L-аргинин и урапидил, но вопрос о дозах, путях и скорости введения данных препаратов до конца не решен.

Ключевые слова: преэклампсия, интенсивная терапия, артериальная гипертензия.

Несмотря на очевидные достижения в разработке новых методов диагностики и интенсивной терапии, преэклампсия и эклампсия остаются ведущими осложнениями гестационного периода, занимая одно из первых мест и являясь причиной наступления преждевременных родов, отслойки нормально расположенной плаценты, развития плацентарной дисфункции, задержки роста плода [5]. Высокая частота материнских (12,9 %) и перинатальных (9,5–30,0 %) потерь превращает преэклампсию в важную медико-социальную проблему [2, 5]. Некорректируемая артериальная гипертензия (АГ) во время беременности у пациенток с преэклампсией остается наиболее частой причиной материнской и перинатальной смертности [1, 2, 5, 19, 20].

Изучению причин развития АГ у беременных и родильниц с преэклампсией посвящены многочисленные экспериментальные и клинические исследования, при этом целостной теории патогенеза гипертензивного синдрома при преэклампсии не существует. До настоящего времени основное внимание в развитии АГ при преэклампсии уделялось изменениям со стороны центральной и периферической гемодинамики [1, 15, 20, 35, 38]. Вместе с тем одним из патогенетических механизмов повышения артериального давления (АД) является нарушение вегетативной регуляции [1, 8, 14, 31].

В фармакотерапии АГ в период беременности важным является не только выбор лекарственного средства, но и время начала терапии. Задача усложняется необходимостью учета одновременно интересов двух пациентов — матери и плода, которые не всегда совпадают. Следует отметить, что практически все антигипертензивные препараты проникают

через плаценту и потенциально способны оказывать нежелательное влияние на плод/новорожденного. Выбор терапевтической тактики затрудняет недостаток доказательных данных, так как в силу этических проблем рандомизированные плацебо-контролируемые исследования у беременных женщин проводятся редко. Для оценки риска для плода при применении лекарственных средств беременными используется классификация США Food and Drug Administration (FDA, 2002) [20, 35, 38].

Для купирования выраженной артериальной гипертензии у пациенток с тяжелой преэклампсией и эклампсией используются три основных подхода: 1) американский (основным компонентом является магниевая терапия); 2) европейский (магнезиальная терапия в сочетании с антигипертензивными средствами); 3) нестандартизированный (бессистемный подход, заключающийся в применении большого количества препаратов, как правило без обоснования) [7, 9].

Идеальным препаратом для контроля АД у беременных с АГ может быть препарат, который безопасен для матери и плода; достаточно быстро оказывает антигипертензивное действие, но не вызывает критического снижения АД; удобен в использовании. Следует отметить, что многие современные лекарственные средства с доказанной эффективностью имеют противопоказания к применению у беременных. При этом некоторые препараты, широко применяемые для лечения артериальной

© Черний В.И., Костенко В.С., Кабанько Т.П.,
Бернадинер Е.А., Стецик В.Ю., 2014
© «Медицина неотложных состояний», 2014
© Заславский А.Ю., 2014

гипертензии у беременных в ряде стран, не зарегистрированы в нашей стране [23, 27, 38, 39].

В настоящее время в нормативной документации МЗ Украины [11] из препаратов для коррекции артериальной гипертензии у пациентов с преэклампсией тяжелой степени рекомендуется использовать лабеталол, нифедипин, клонидин, метилдопа, гидралазин [11]. Большинство из них по FDA относятся к категории С.

Магния сульфат не относится к антигипертензивным препаратам, является противосудорожным средством и по FDA относится к категории А. Препарат используется парентерально с целью профилактики судорожного синдрома при преэклампсии или рецидивирующих судорогах при эклампсии, а также в комплексной терапии острой тяжелой АГ. В рандомизированных клинических исследованиях показано, что применение магния сульфата значительно снижает частоту развития эклампсии и материнскую смертность при АГ в период беременности [1, 2, 15, 18, 20, 21, 35, 37, 38]. Магнезиальную терапию начинают с момента госпитализации, если АД диастолическое > 110 мм рт.ст. Стартовая доза: 4 г сухого в-ва (16 мл 25% $MgSO_4$ + 34 мл р-ра Рингера) в/в болюсно, медленно в течение 15 мин. Поддерживающая доза: 1 г/ч сухого в-ва $MgSO_4$ в/в капельно.

Выбор метилдопы основан на результатах длительного и широкого опыта ее применения в период гестации, продемонстрировавшего безопасность препарата для матери и плода/новорожденного [1, 2, 7, 9, 21, 28, 38]. Национальные общества по АГ США, Канады и Австралии в качестве альтернативы метилдопе рассматривают лабеталол и нифедипин пролонгированного действия [24, 28, 32, 34, 37].

Лабеталол — препарат, вызывающий комбинированную блокаду α - и β -адренорецепторов, который снижает АД и уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), не ухудшая маточно-плацентарный кровоток. В плацебо-контролируемом исследовании показано, что при мягкой и умеренной АГ во время беременности лабеталол не вызывает задержки внутриутробного развития плода или гипогликемии у новорожденных. Он более эффективно контролирует АД, чем метилдопа, и лучше переносится. По антигипертензивной эффективности его действие сопоставимо с гидралазином. Лабеталол более удобен для длительного применения, однако может вызывать повреждение печени и потому обычно относится к препаратам второго ряда для лечения АГ при беременности [34, 36, 37]. Дозы лабеталола внутрь составляют 0,1–1,2 мг/сут в 2–3 приема. При тяжелой АГ лабеталол вводят внутривенно [24, 28, 32, 34, 37]. Внутривенные и пероральные формы его применяют как альтернативу гидралазину при тяжелой преэклампсии.

Нифедипин является антагонистом кальция дигидропиридинового ряда, активным вазодилататором, уменьшающим ОПСС, сохраняет при беременности высокую антигипертензивную эффективность. Нифедипин при однократном приеме

является эффективным препаратом у беременных с преэклампсией. По FDA его относят к классу С, т.е. к препаратам, в экспериментальных исследованиях которых выявлен риск для плода (тератогенное, эмбриотоксическое действие), поэтому у беременных лекарственные средства могут назначаться, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода [2, 11, 15, 18, 28, 38]. В настоящее время нифедипин считается антигипертензивным препаратом второго ряда и назначается в случае неэффективности (или недостаточной эффективности) метилдопы, лабеталола.

Клонидин относится к группе центральных α_2 -агонистов, применяется в дозе 0,05–0,2 мг 2–4 раза в сутки. Максимальная доза — 2,4 мг/сут. Комбинация клонидина с β -адреноблокаторами может потенцировать брадикардию, а наркотические анальгетики увеличивают его гипотензивный эффект. С осторожностью следует применять этот препарат при цереброваскулярной патологии, коронарной недостаточности, дисфункции синусового узла и почечной недостаточности. Резкое прекращение приема клонидина может вызвать рикошетный подъем АД.

Гидралазин относится по FDA к классу В и является одним из наиболее часто применяемых за рубежом препаратов для парентерального введения при внезапном резком повышении АД у женщин с АГ в период гестации. Многие авторы указывают, что гидралазин может вызвать достаточно много побочных эффектов у матери и брадикардию у плода. L.A. Magee et al. в 2003 году опубликовали метаанализ 21 исследования, продемонстрировавший, что применение гидралазина ассоциируется с большим числом побочных эффектов для матери и плода, а также большей частотой неблагоприятных исходов беременности, чем применение лабеталола и нифедипина. В Европе отказались от применения гидралазина и рекомендуют использовать при гипертонических кризах в период беременности лабеталол, нифедипин и метилдопу (перорально). Дигидралазин способен оказывать неблагоприятное влияние на углеводный обмен, его применяют лишь в случае неэффективности других лекарственных средств, используемых при купировании тяжелой АГ, — гидралазина, нифедипина, лабеталола [26–29, 31, 38]. В Украине в настоящее время гидралазин и дигидралазин на фармацевтическом рынке отсутствуют.

В работах F.V. Ortega с соавт. (2012) был представлен опыт применения L-аргинина в качестве мощного регулятора сосудистого тонуса у пациенток с преэклампсией. По изучению применения в мире L-аргинина у беременных с преэклампсией различной степени тяжести были проведены международные клинические исследования Effect of L-Arginine Therapy on the Glomerular Injury of Preeclampsia: A Randomized Controlled Trial (медицинский центр Стенфордского университета, г. Стенфорд, штат Калифорния, США) (2006–2010 гг.) [6]. По данным исследования установ-

лено, что терапия L-аргиномом способствовала эффективной коррекции гипертензии, существенному увеличению продолжительности беременности и повышению оценки новорожденных по шкале Апгар.

С учетом вышеуказанного проблема эффективной коррекции гипертензии у пациенток с тяжелой преэклампсией остается актуальной, являясь стимулятором поиска новых гипотензивных препаратов. В настоящее время одним из таких препаратов является урапидил (эбрантил), который имеет центральный и периферический механизмы действия, благодаря чему предотвращается рефлекторное повышение тонуса симпатической нервной системы и снижается ОПСС [28–31, 38]. Л.А. Magee с соавт. (2009) при применении урапидила в лечении артериальной гипертензии у пациенток с тяжелой преэклампсией наблюдали снижение артериального давления во всех случаях, без тахикардии или серьезных побочных эффектов. М.Р. Baggio и соавт. (2011) в проспективном исследовании изучали, какие изменения кровообращения плода или матери можно найти при помощи доплерографии на фоне терапии урапидилом. Были выявлены значительные изменения в маточной артерии на стороне плацентарной вставки в виде уменьшения сопротивления.

Таким образом, в условиях отсутствия идеального гипотензивного препарата для лечения беременных и родильниц с тяжелой преэклампсией, а также увеличения частоты данного осложнения беременности поиск новых гипотензивных препаратов, а также обсуждение целесообразности и безопасности их включения в состав интенсивной терапии данной категории пациенток является актуальной задачей современной анестезиологии и интенсивной терапии в акушерстве.

Список литературы

1. Айламазян Э.К. Гестоз: теория и практика. — М.: МЕД пресс-информ, 2008. — 272 с.
2. Андронов Е.В. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы гемостаза // Саратовский медицинский журнал. — 2007. — № 3(17). — С. 39-44.
3. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Укр. мед. часопис. — 2009. — 74 (XI/XII). — 43-48.
4. Бершил Мертил. Клинико-анамнестическая характеристика беременных со средней и тяжелой формами преэклампсии, факторы риска ее развития у женщин юго-восточного региона Украины. — http://www.nbu.gov.ua/portal/chem_biol/msps/2011_4/2.pdf
5. Грищенко О.В. с соавт. Тівортін як потужний регулятор судинного тону та його місце в патогенетичній терапії преэклампсії // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2010. — Т. 72, № 3 — С. 101-106.
6. Доклад Рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов по высокому артериальному давлению — 2012 г. — <http://do.gendocs.ru/docs/index-39239.html>
7. Епифанов А.Г., Драндров Г.Л., Курилова А.В. с соавт. Интенсивная терапия тяжелых форм гестозов — 2012 г. — http://gidiv.com/journal/2012/2/intensivnaja_terapija_tjazhelyx_form_gestozov
8. Латишева И.В. Сучасні методи профілактики розвитку преэклампсії у вагітних з артеріальною гіпертензією: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Донецьк: Б.В., 2008. — 20 с.
9. Лукач В.Н. Интенсивная терапия тяжелых форм гестозов // X съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов 19–22 сентября 2006 г. — СПб., 2006. — С. 94-100.

10. Мозговая Е.В. Эндотелиальная дисфункция при гестозе: Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика. — СПб., 2003. — 58 с.

11. Наказ МОЗ України від 31 грудня 2004 р. № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». — Київ, 2004. — С. 9-28.

12. Преображенский Д.В., Вышинская И.Д. Медикаментозное лечение артериальной гипертензии при беременности. — <http://www.consilium-medicum.com.ua/issues/1/53/422/>

13. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 10-96.

14. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных. — М.: ПАГРИ, 2006. — 140 с.

15. Хлыбова С.В. Содержание аргинина в сыворотке крови при физиологическом и осложненном течении беременности // С.В. Хлыбова // Рос. вест. акушерства-гинекологии. — 2007. — № 2. — С. 4-7.

16. Черный В.И., Кабанько Т.П., Смирнова Н.Н., Костенко В.С. Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии. — К.: Здоров'я, 2004. — С. 69-191.

17. Черный В.И., Натрус Л.В., Костенко В.С., Бернадинер Е.А. Оценка эффективности оптимизированной интенсивной терапии у пациенток с преэклампсией средней и тяжелой степени тяжести // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2012. — № 1(д). — С. 567-570.

18. Черный В.И., Кабанько Т.П., Костенко В.С., Колесников А.Н., Колесникова В.В., Сидоренко А.В., Бернадинер Е.А. Принципы диагностики и интенсивной терапии у пациенток с тяжелыми формами преэклампсии // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2013. — № 1(д). — С. 187-191.

19. Черный В.И., Натрус Л.В., Кабанько Т.П., Костенко В.С., Бернадинер Е.А., Глухова Е.И. Опыт применения L-аргинина и урапидила в комплексе гипотензивной терапии у беременных и родильниц с преэклампсией тяжелой степени // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2013. — № 2(д). — С. 573-577.

20. Кабанько Т.П., Джоджуа Т.В., Бернадинер Е.А. Алгоритм оказания помощи при тяжелой преэклампсии и эклампсии: Сборник статей. — Донецк: Світ книги, 2013. — С. 154-162.

21. Шехтман М.М. Гипертоническая болезнь и беременность // М.М. Шехтман, О.В. Козинова // Гинекология. — 2005. — Т. 7, № 5/6. — С. 307-310.

22. Шوماхова З.С. Патогенетические аспекты гестоза беременных и его лечение: Дис... канд. мед. наук / З.С. Шوماхова. — Ростов н/Д, 2008. — 154 с.

23. Baggio M.R., Martins W.P., Calderon A.C., Berezowski A.T., Marcolin A.C., Duarte G. et al. Changes in fetal and maternal Doppler parameters observed during acute severe hypertension treatment with hydralazine or labetalol: a randomized controlled trial // Ultrasound Med. Biol. — 2011. — 37. — 53-68.

24. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline No. 206. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada // J. Obstet. Gynaecol. Can. — 2008. — 30(Suppl. 1). — S1-S48.

25. Emergent Therapy for Acute-Onset Severe Hypertension with Preeclampsia and Eclampsia // Committee on Obstetric Practice. — Number 514, December 2011.

26. Facchinetti F., Saade G.R., Neri I. et al. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study // Hypertens Pregnancy. — 2007. — 26(1). — 121-130.

27. Kirkpatrick D.H., Burkman R.T. Does standardization of care through clinical guidelines improve outcomes and reduce medical liability? // Obstet. Gynecol. — 2010. — 116. — 1022-6.

28. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Hypertonie 2007 — Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie // J. hyperton. — 2007. — 1. — P. 7-11.

29. Magee L.A., Cham C. et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis // BMJ. — 2003. — 327. — 955-60.

30. Magee L.A. et al. The management of severe hypertension // Semin. Perinatol. — 2009. — 33. — 138-42.

31. Menzies J., Magee L.A., Li J., MacNab Y.C., Yin R., Stuart H. et al. Instituting surveillance guidelines and adverse outcomes

in preeclampsia. *Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk (PIERS) Study Group // Obstet. Gynecol.* — 2007. — 110. — 121-7.

32. Nij Bijvank S.W., Duvekot J.J. Nicardipine for the treatment of severe hypertension in pregnancy: a review of the literature // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2010. — 65. — 341-7.

33. Ortega F.V., Perera O., Espino S. et al. Лечебное действие L-аргинина и антиоксидантных витаминов при лечении преэклампсии у женщин группы повышенного риска: рандомизированное контролируемое исследование // *Здоровье женщины.* — 2012. — № 2(68).

34. Prometheus Laboratories Inc. Trandate® (labetalol hydrochloride) tablets. — San Diego (CA): Prometheus Laboratories; 2010. Available at: <http://www.prometheuslabs.com/Resources/PI/TrandateTab.pdf>. Retrieved August 25, 2011.

35. Rana S. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and 4 risk of developing preeclampsia / S. Rana, S. Karumanchi et al. // *J. Hypertension.* — 2007. — Vol. 50, № 1. — P. 35-36.

36. *Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The Eighth Report on Confidential*

Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE) // BJOG. — 2011. — 118(Suppl. 1). — 1-203.

37. Vadhera R.B., Pacheco L.D., Hankins G.D. Acute antihypertensive therapy in pregnancy-induced hypertension: is nicardipine the answer? // *Am. J. Perinatol.* — 2009. — 26. — 495-9.

38. Vera Regitz-Zagrosek (Chairperson) et al. Рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности — 2011 г.

39. Von Dadelszen P., Sawchuck D., McMaster R., Douglas M.J., Lee S.K., Saunders S. et al. The active implementation of pregnancy hypertension guidelines in British Columbia. *Translating Evidence-Based Surveillance and Treatment Strategies (TESS) Group // Obstet. Gynecol.* — 2010. — 116. — 659-66.

40. Zhang N., Xiong A.H., Xiao X., Li L.P. (2007) Effect and mechanism of L-arginine therapy for fetal growth retardation due to pregnancy-induced hypertension // *Nan. Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* — 2007. — 27(2). — 198-200.

Получено 19.01.14 ■

Черний В.І., Костенко В.С., Кабанько Т.П., Бернадінер Е.А., Стецьк В.Ю.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, кафедра анестезіології, інтенсивної терапії, медицини невідкладних станів і кардіохірургії УНІПО

КОРЕКЦІЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ ТЯЖКОГО СТУПЕНЯ

Резюме. Незважаючи на появу нових гіпотензивних препаратів, питання вибору максимально ефективної і безпечної гіпотензивної терапії у пацієнток із преєклампсією тяжкого ступеня залишається відкритим. Препарат, за допомогою якого можна швидко й ефективно добитися стійкого гіпотензивного ефекту з мінімальною кількістю побічних реакцій і негативного впливу на організм матері та плоду, повинен у першу чергу впливати на патогенетичні ланки преєклампсії. Відомо, що дані ефекти мають L-аргінин і урапідил, але питання про дози, шляхи і швидкість введення цих препаратів до кінця не вирішене.

Ключові слова: преєклампсія, інтенсивна терапія, артеріальна гіпертензія.

Cherniy V.I., Kostenko V.S., Kabanko T.P., Bernadiner Ye.A., Stetsik V.Yu.

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Department of Anesthesiology, Intensive Care, Emergency Medicine and Cardiosurgery of Educational and Research Institute of Postgraduate Education, Donetsk, Ukraine

CORRECTION OF HYPERTENSION IN PATIENTS WITH SEVERE PREECLAMPSIA

Summary. Despite the appearance of new antihypertensive drugs, a matter of choosing the most effective and safe antihypertensive therapy in patients with severe preeclampsia remains open. Drug, with which you can quickly and efficiently achieve stable hypotensive effect with a minimum of adverse reactions and the negative impact on the mother and fetus, should primarily affect the pathogenetic components of preeclampsia. It is known that L-arginine and urapidil have these effects, but the question of doses, routes and speed of administration of these drugs has not been fully resolved.

Key words: preeclampsia, intensive therapy, arterial hypertension.