

Артериальная гипертензия у беременных и ее коррекция

П.Н. Веропотвелян¹, Н.П. Веропотвелян¹, И.В. Гужевская², А.А. Тамамшева³, И.С. Цехмистренко⁴

¹«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

³Клиническая больница № 2, г. Кривой Рог

⁴Перинатальный центр, г. Киев

В данной обзорной статье показано, что артериальная гипертензия (АГ) является одной из причин перинатальной патологии, материнской заболеваемости и смертности во всем мире. Проблема АГ во время беременности остается актуальной и нерешенной. Если при гестозе единственным патогенетически обоснованным методом терапии является родоразрешение, то при хронической АГ пролонгирование беременности возможно при адекватном ведении и рациональном лечении.

При назначении антигипертензивной терапии контроль над ее эффективностью необходимо осуществлять не только по уровню адекватности снижения артериального давления, но и по сохранению на должном уровне маточно-плацентарной перфузии. После определения критериев назначения антигипертензивной терапии у беременных с различными формами АГ, ее положительных и отрицательных сторон, влияния на беременную и плод дальнейшее изучение данной проблемы позволит разработать эффективные меры профилактики сопутствующих патологических процессов у беременных с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, профилактика, лечение.

Одним из основных патогенетических звеньев в развитии гестоза является артериальная гипертензия (АГ). Частота развития гестоза у беременных не меняется несмотря на достижения современной медицины. Согласно публикациям Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy – ВОЗ [1], E. Myers, Jenny [2] и соавторов – в структуру гипертензивных состояний беременных входят: АГ, вызванная беременностью, – 70%, первичная АГ (эссенциальная гипертензия, гипертоническая болезнь – ГБ) – 15–20% и вторичная АГ.

J. Villar и соавторы [3] отмечают, что число случаев преэклампсии колеблется от 5% до 10% в экономически развитых странах, но этот показатель в некоторых развитых странах может повышаться до 18%. Преэклампсия (ПЭ), по данным многочисленных работ О. Макарова, остается основной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. В некоторых развивающихся странах ПЭ является причиной 40–80% материнской смертности [4]. Ежегодно в мире не досчитывается 500 000 женщин, которые умирают от причин, связанных с беременностью и родами.

АГ, осложняющая беременность, является одной из важнейших причин преждевременных родов и перинатальной гибели плода. Следует отметить, что у пациенток с ПЭ перинатальная смертность повышается в 5 раз и более. Повышенная перинатальная смертность часто обусловлена внутриутробной задержкой развития плода и

преждевременными родами [3]. В структуре хронической АГ у беременных с гипертонической болезнью (ГБ) составляет 95%. АГ, обусловленная соматическими заболеваниями пациентки, может явиться фоном для развития сочетанных форм гестоза, в том числе его тяжелых форм (эклампсия), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, антенатальной гибели плода.

ПЭ является синдромом полиорганной функциональной недостаточности, развивающейся исключительно в связи с беременностью. Это осложнение беременности, характеризующееся нарушением процессов адаптации организма женщины к беременности, патофизиологической основой которого служит эндотелиоз с явлениями генерализованного ангиоспазма, приводит к полиорганной недостаточности, наиболее часто клинически проявляющейся АГ, протеинурией и выраженными отеками [5].

F. Bischoff и соавторы [6] считают, что циркулирующая внеклеточная общая и плодная дезоксирибонуклеиновая кислота (водНК, впДНК) в плазме крови беременных является новым биомаркером для пренатальной диагностики. Уровень впДНК в настоящее время определяется путем анализа локусов SRY и DYS14, связанных с Y-хромосомой, в этом случае анализируются образцы только при беременности плодом мужского пола. S. Hahn и соавторы [7] предлагают альтернативный подход с использованием независимых от пола таких эмбриональных эпигенетических маркеров, как гиперметилирование уровня ДНК или внеклеточная плацентарная РНК.

S. Sifakis и соавторы [8] отмечают, что для раннего распознавания ПЭ увеличение уровня впДНК в плазме крови матери может быть отмечено уже в I триместре беременности. X. Zhong и соавторы причинным фактором роста концентрации впДНК считают нарушение инвазии ворсин хориона и патологические процессы в маточно-плацентарном локусе [9]. Как отмечают В. Вугне и соавторы [10], выраженность симптомов ПЭ может быть связана с количеством циркулирующей впДНК, но в то же время остается предметом дискуссий. Следовательно, клиничко-патогенетическое значение внеклеточной ДНК в плазме крови матери при АГ остается мало изученным, как и роль нового биомаркера в сравнительном анализе ПЭ и хронической АГ, осложняющей процесс гестации.

Л. Логутова и соавторы [11] изучали ассоциации уровней водНК и впДНК в крови матери с клиничко-патогенетическими особенностями ПЭ и хронической АГ, а также факторами, патогенетически значимыми для формирования этих заболеваний. Авторы обследовали 35 беременных с ПЭ, 37 пациенток, страдающих хронической АГ, и 30 здоровых беременных. Установлено, что только при ПЭ наблюдается повышение концентрации водНК и



Системные изменения, происходящие на фоне преэклампсии [51]

впДНК в плазме крови матери. Уровень плодного генетического материала у пациенток с ПЭ ассоциирован с синдромом задержки роста плода, индексами резистентности в маточных артериях и уровней интерлейкина-10 в плазме крови беременных. Концентрация впДНК в крови беременных является значимым биомаркером клинико-патогенетических особенностей ПЭ.

В проблему АГ вносит тот факт, что беременность как таковая может обусловить гипертензию у пациенток, ранее имевших нормальное артериальное давление (АД). С другой стороны, она способна усугубить ГБ у пациенток, страдавших ею до наступления беременности. Бывает трудно также провести различия между клиническими и лабораторными характеристиками при гипертензии беременных и при ГБ, не связанной с беременностью; в результате этого возможно следующее: допускаются ошибки в диагностике; не могут отдифференцировать тяжелую гипертензию, развившуюся или обострившуюся во время беременности, с другими процессами, возникшими во время беременности. К таковым относятся: тромбоцитопеническая пурпура, острый гломеруло-нефрит, хроническая эссенциальная АГ и др. Вовремя не диагностированная и отдифференцированная АГ может привести к опасной отсрочке проведения соответствующей терапии.

Следует помнить, что во время беременности могут появиться такие симптомы некоторых заболеваний, приводящие к развитию АГ, а именно: опухоли мозга, системная красная волчанка, феохромоцитома, вазоренальная гипертензия и др. Эта патология бывает несвоевременно диагностируемой, так как имеет общие симптомы с АГ, развившейся или обострившейся во время беременности, и поэтому может привести к опасной задержке назначения адекватной терапии.

J. Roberts и соавторы [53] считают, что имеются выраженные различия в патогенезе АГ у беременных с гестозом и ГБ. В первом случае – это генерализованный вазоспазм и гиповолемия, а во втором – нарушение нейроморальной регуляции АД, вызванное различными этиологическими факторами. Следовательно, если у беременных с ГБ антигипертензивная терапия является базисной, то у беременных с гестозом – это компонент в комплекс-

ном интенсивном лечении, направленном на стабилизацию состояния беременной и подготовку к родоразрешению.

В. Серов и соавторы [12] указывают, что АГ во время беременности может привести к развитию отслойки нормально расположенной плаценты, отслойки сетчатки, эклампсии с нарушением мозгового кровообращения и полиорганной недостаточностью, тяжелых форм синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Диагностика АГ в период беременности основана на общепринятых в современной терапевтической практике критериях (табл. 1).

U. Lang и соавторы [13] отмечают, что критерием АГ у беременных принято считать повышение АД до 140/90 мм рт.ст. и более, измеренного, по крайней мере, 2 раза с интервалом 4–6 ч, или однократное повышение систолического АД (АДс) до 100–110 мм рт.ст. По данным J. Ray и соавторов [15], диагноз АГ при беременности устанавливают с помощью сравнения с величинами АД, выявленными до наступления беременности или до 16 недель гестации [53].

Исследования О. Макарова и соавторов [16] демонстрируют, что беременные, страдающие хронической АГ, в частности ГБ, имеют более благоприятный прогноз по сравнению с женщинами, беременность которых осложнилась ПЭ. Хроническое повышение АД, не приводящее к поражению органов-мишеней, при стабильных уровнях, как правило, оказывает значительно менее выраженное отрицательное влияние на состояние беременной и плода, чем ПЭ. L. Duley [17], L. Magee [18] и соавторы отмечают, что в данном случае степень тяжести и стадия ГБ будут оказывать основное влияние на течение беременности и родов. Поэтому, дифференцированный подход к ведению беременных с ПЭ и хронической АГ необходим, так как позволяет пролонгировать беременность у пациенток с АГ. В такой ситуации квалифицированное ведение беременных данной группы позволяет снизить частоту развития осложнений и улучшить постнатальные исходы у них.

Ряд авторов (D. Paternoster и соавт. [19], B. Sibai и соавт. [20]) указывают, что при принятии решения о начале антигипертензивной терапии у беременных необходимо определить форму АГ, степень ее тяжести, потенциальный риск поражения органов-мишеней и наличие или отсутствие предшествующей патологии сердечно-сосудистой системы. До настоящего времени остается проблемой коррекция АГ, так как не существует единых стандартов антигипертензивной терапии.

Данную проблему не решают, поскольку нет достаточных доказательств эффективности тех или иных препаратов и их безопасности при антигипертензивной терапии в период беременности и лактации. И, кроме того, этические нормы являются препятствием для проведения крупных клинических рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у беременных. По мнению M. Rudnicki и соавторов, P. Vigil-De Gracia [21, 22], антигипертензивная терапия обеспечивает надежный контроль АД, возможно, препятствуя присоединению (нарастанию) тяжести ПЭ, тем самым увеличивает срок пролонгирования беременности и снижает материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность.

Успех ведения беременных с АГ зависит от тяжести гестационного срока, наличия дополнительных факторов риска у матери или плода. При неосложненном течении АГ I и II стадии возможно ограничиться рядом немедикаментозных мероприятий, прежде всего организацией лечебно-охранительного режима. Фармакотерапия антигипертензивными препаратами показана при АД

Классификация артериальной гипертензии, ВОЗ-МТУ, 2003 [52]

Артериальная гипертензия	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
1-й степени (мягкая)	140-159	90-99
2-й степени (умеренная)	160-179	100-109
3-й степени (тяжелая)	Свыше 180	Свыше 110
Изорлированная систолическая	Свыше 140	Менее 90

150/95 мм рт.ст. и выше. При наличии у матери с хронической АГ поражения органов-мишеней или тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на прогноз, а также при присоединении ПЭ либо при раннем, до 28-й недели беременности, развитии гестационной гипертензии, антигипертензивные препараты назначают при АД 140/90 мм рт.ст. и выше [23].

Г. Сухих, Л. Мурашко в своей работе указывают, что у беременных с тяжелой хронической АГ в I триместре без проведения антигипертензивной терапии в 50% случаев наблюдается потеря беременности, отмечается значительная материнская летальность. Авторы сообщают, что антигипертензивная терапия снижает частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у беременной, однако многоцентровые клинические исследования не доказали, что лекарственная терапия при ГБ предупреждает развитие ПЭ. Целевой уровень АД у беременных с ГБ и ПЭ – 140/90 мм рт.ст. [23].

По мнению В. Sibai [14], начинать антигипертензивную терапию у беременных необходимо на уровне диастолического АД (АДд) выше 105 мм рт.ст. Согласно Guidelines Committee, 2003, – эксперты Европейского общества кардиологов рекомендуют следующие критерии назначения антигипертензивной терапии беременным [24]:

а) любая форма ПЭ при уровне АДс 140 и/или АДд 90 мм рт.ст.;

б) хроническая АГ, сопровождающаяся поражением органов-мишеней, вторичные гипертензии и гестационная АГ – назначают антигипертензивную терапию при АДс 150 и/или АДд 95 мм рт.ст.;

в) хроническая АГ, не сопровождающаяся поражением органов-мишеней, антигипертензивную терапию начинают при АДс 160 и АДд 110 мм рт.ст.

Принимая во внимание седьмой доклад Объединенного национального комитета по предотвращению, обнаружению, оценке и лечению «высокого АД» [25], не существует убедительных данных о преимуществах проведения антигипертензивной терапии у пациенток с мягкой АГ (АД – 140–159/90 – 99 мм рт.ст.), поскольку частота развития таких осложнений, как отслойка плаценты, присоединение ПЭ, гипертоническая энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения встречается крайне редко [26]. У таких пациенток данной группы, как считают В. Sibai, J. Delmis, W. Gilbert [14, 25–27], необходимо использовать немедикаментозные способы лечения.

Лечение пациенток с АГ является очень сложной проблемой. Это вызвано тем, что препараты, применяемые при беременности, должны быть безопасными для эмбриона и плода, не должны существенно влиять на нормальное течение беременности и родов и отрицательно воздействовать на процесс адаптации новорожденного. В этом плане необходимо использовать адекватный комплекс терапии для коррекции АГ.

Нами проведено комплексное лечение АГ у беременных. Обследовано в 2008 году 127 пациенток со сроком беременности от 8 до 38 нед в возрасте 19–34 лет. Изуча-

ли эффективность комплексной дифференцированной терапии, особенности течения беременности, родов и перинатальных исходов у беременных с АГ. Результаты исследований позволяют оценить степень тяжести акушерской патологии для адекватного назначения комплексной терапии и выбора правильной акушерской тактики, направленной на улучшение перинатальных исходов у данной категории больных [28].

При применении лекарственных средств у беременных с АГ должна быть доказана их безопасность для плода и отсутствие негативного влияния на дальнейшее развитие ребенка. Н. Fletcher и соавторы [29] считают, что именно таким препаратом является метилдопа – препарат, который не только широко используют при лечении АГ у беременных, но и признан средством выбора в большинстве стран.

Метилдопа – центральный α_2 -адреноблокатор, гипотензивное средство центрального действия. В соответствии с классификацией FDA относится к классу В и в большинстве стран считается препаратом первого ряда при лечении АГ у беременных. Гипотензивное действие обусловлено снижением минутного объема, частоты сердечных сокращений, а позднее и уменьшением общего периферического сопротивления сосудов. Назначают по 250 мг 2–4 раза в сутки, но не более 3 г/сут.

Клонидин – стимулятор центральных α_2 -адренорецепторов. Считается антигипертензивным препаратом, действие которого обусловлено влиянием на нейрогенную регуляцию сосудистого тонуса. Стойкая гипотензия вследствие применения данного препарата объясняется результатом снижения сердечного выброса, уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и общего периферического сопротивления сосудов, в том числе сосудов почек. Данное лекарственное средство оказывает выраженное седативное, а также некоторое анальгезирующее действие. Следует учесть, что его применение при беременности возможно, если ожидаемый эффект лечения превышает потенциальный риск для плода. Поэтому в соответствии с FDA относится к классу С, его можно применять в III триместре беременности, но не имеет преимуществ перед другими антигипертензивными препаратами. В ранние сроки беременности не рекомендовано применять препарат из-за эмбриотоксичности. Назначают по 0,2–1,2 мг/сут в 2–4 приема, но не более 2,4 мг/сут.

О. Макаров и соавторы [16] отмечают, что мнения относительно безопасности и эффективности блокаторов медленных кальциевых каналов при лечении АГ в период беременности неоднозначны. Согласно данным экспертов Европейской ассоциации кардиологов по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обращает внимание, что при использовании блокаторов кальциевых каналов при АГ в период беременности не отмечено ни отрицательного влияния, ни позитивного воздействия на прогноз беременности и родов. По этой причине ряд авторов рекомендуют использовать блокаторы кальциевых каналов для лечения беременных с острой и хрониче-

ской АГ в тех случаях, когда они рефрактерны к терапии метилдопой или β -адреноблокаторами либо существуют противопоказания к использованию указанных препаратов [16].

Однако в рекомендациях Европейского общества гинекологов и Европейского общества кардиологов [24] блокаторы кальциевых каналов представлены как препараты второго ряда. Поэтому авторами документа отмечено, что в лечении АГ у беременных блокаторы кальциевых каналов, вероятно, более эффективны, чем β -адреноблокаторы. Но в то же время имеется осторожность по поводу потенциального риска тератогенных эффектов блокаторов кальциевых каналов, так как кальций активно участвует в процессах органогенеза. В эксперименте дилтиазем вызывал тератогенный эффект и индуцировал выкидыши. Однако результаты ретроспективного исследования свидетельствуют, что нифедипин и верапамил не вызывали повышения частоты развития врожденных аномалий у детей, матери которых принимали препарат в I триместре беременности.

Верапамил – блокатор медленных кальциевых каналов, из ряда фенилалкаламинов. Этот препарат снижает ток ионов кальция по медленным каналам и содержание ионов кальция в клетке. Верапамил, снижая сосудистое сопротивление, вызывает расширение коронарных и периферических сосудов. В высоких дозах препарат снижает сократимость миокарда, не оказывая существенного влияния на минутный объем сердца, так как снижение общего периферического сопротивления сосудов вызывает снижение постсистолического объема сердца. Верапамил оказывает избирательное воздействие на проводимость в сердце – тормозит спонтанную активность и подавляет проводимость синусно-предсердного узла. При беременности назначение возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. По классификации FDA относится к классу С. Доза – 40 мг 3 раза в сутки.

Амлодипин – блокатор медленных кальциевых каналов, из ряда дигидропиридинов. Оказывает антигипертензивное, антиангинальное, спазмолитическое и сосудорасширяющее действие. Препарат блокирует поступление ионов кальция через клеточные мембраны в гладкомышечные клетки миокарда и сосудов. Амлодипин обладает антиатеросклеротической, антитромботической активностью, повышает скорость клубочковой фильтрации, вызывает слабое натрийуретическое действие. При диабетической нефропатии не повышает выраженность микроальбуминурии. При беременности использование допускается, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. По классификации FDA относится к классу С. Доза – 5 мг 1 раз в сутки.

Нифедипин – блокатор медленных кальциевых каналов, из ряда дигидропиридинов. Препарат обладает антиангинальной и антигипертензивной активностью, способностью задерживать проникновение ионов кальция в клетки миокарда и гладкомышечные клетки кровеносных сосудов по «медленным» каналам клеточных мембран. Нифедипин расширяет коронарные сосуды, улучшается коронарное кровообращение, уменьшает расход кислорода в миокарде. Этот препарат вызывает также артериальную вазодилатацию, уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов и снижает АД. Кроме того, препарат не оказывает угнетающего влияния на проводящую систему сердца. Усиливает почечный кровоток, вызывает умеренный натрийурез. По классификации FDA относится к классу С. Доза – 30–60 мг/сут на прием (для нифедипина пролонгированного действия).

Пропранолол – неселективный β -адреноблокатор, обладает гипотензивным, антиангинальным, антиаритмическим, утеротонизирующим свойствами. Блокирует β_1 - и β_2 -адренорецепторы, оказывает мембраностабилизирующее действие. Данный препарат угнетает автоматизм синусно-предсердного узла, подавляет возникновение эктопических очагов в предсердиях, АВ-соединении, желудочках (в меньшей степени). Снижает сердечный выброс, секрецию ренина, АД, почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. Способствует подавлению реакции барорецепторов дуги аорты на понижение АД. Пропранолол возможно применять при беременности, если ожидаемый эффект лечения превышает потенциальный риск для плода. По классификации FDA относится к классу С. Доза – 10–20 мг 3–4 раза в сутки.

Атенолол – селективный β -адреноблокатор, оказывает антиангинальное, антигипертензивное и антиаритмическое действие. Препарат уменьшает возбудимость миокарда. При применении в средних терапевтических дозах оказывает менее выраженное влияние на гладкомышечную ткань бронхов и периферических артерий, чем неселективные β -адреноблокаторы. Применение при беременности, разрешен к использованию с осторожностью. По классификации FDA относится к классу С. Доза – 50 мг 1 раз в сутки.

В настоящее время имеется значительное количество публикаций об эффектах β -адреноблокаторов этой группы. Данные нескольких рандомизированных клинических исследований в целом свидетельствуют, что β -адреноблокаторы эффективны и безопасны в качестве антигипертензивной терапии АГ беременных. Однако существует мнение, что назначенные в ранние сроки беременности β -адреноблокаторы, особенно атенолол и пропранолол, могут вызывать задержку развития плода в связи с повышением общего сосудистого сопротивления. Но в то же время в плацебо-контролируемом исследовании при применении метопролола не получено данных, указывающих на отрицательное влияние препарата на развитие плода. Проведенные результаты мета-анализа по сравнению изучения β -адреноблокаторов и метилдопы (13 клинических исследований) свидетельствуют о сопоставимости препаратов как в отношении эффективности, так и безопасности [30].

Небиволол – селективный β -адреноблокатор, кардиоселективный β -адреноблокатор III поколения с вазодилатирующими свойствами. Препарат обладает мягким вазодилатирующим действием за счет модуляции высвобождения релаксирующего фактора (NO) из эндотелия сосудов. Имеющиеся публикации на данный период свидетельствуют, что NO регулирует сосудистый гомеостаз, нормализуя реактивность сосудов и уровень АД. Препарат оказывает ангиопротекторный и антиатеросклеротический эффект. Снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС) и АД в состоянии покоя и при нагрузке, уменьшает конечное диастолическое давление в левом желудочке, снижает общее периферическое сопротивление сосудов, улучшает диастолическую функцию сердца (снижает давление наполнения), увеличивает фракцию выброса. По классификации FDA относится к классу С. Назначаемая доза – 5 мг/сут.

Бетаксол – селективный β -адреноблокатор, β_1 -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. В высоких дозах оказывает слабовыраженное мембраностабилизирующее действие. При применении в терапевтических дозах не угнетает сердечную деятельность. Оказывает гипотензивное действие, предупреждает повышение АД. В период беременности применение

Медикаментозное лечение АГ во время беременности [50]

Фармакологическая группа, подгруппа	Препарат	Категория FDA	Режим питания		Максимальная суточная доза, мг	Примечания
			Базисная терапия	Быстрое снижение АД		
Центральные α_2 -адрено-агонисты	Метилдофа	B	250–500 мг 3–4 раза		4000	Начальное лечение АД (препарат выбора)
	Клонидин	C	0,075–0,2 мг 2–4 раза	0,15–0,2 мг под язык или 0,5–1 мл 0,01% раствора в/м или в/в	1,2	
Адреноблокаторы						
- неселективные	Пиндолол	C	5–15 мг 2 раза		60	
	Оксprenолол	C	20–80 мг 2–3 раза		240	
- β_2 -селективные	Атенолол	C	25–100 мг 1 раз		100	Чаше других β -блокаторов вызывает ЗВР плода
	Метопролол	C	12,5–50 мг 2 раза		200	
- со свойствами α -блокатора	Лабеталол	C	100–400 мг 2–3 раза	10–20 мг в/в болюсно каждые 10 мин (до 300 мг) или в/в капельно 1–2 мг/мин	2400	Как базисную терапию назначают при неэффективности метилдофы (препарат 2-й линии)
Антагонисты кальция						
- дигидропиридины	Нифедипин	C	10–20 мг 3–4 раза	5–10 мг под язык, или разжевать, или в форме капель каждые 2–3 ч	100	Не рекомендуется одновременно с сульфатом магния (опасность чрезмерной гипотензии, угнетения нервно-мышечной функции, депрессии миокарда, дистресса плода)
- фенилалкиламины	Нифедипин пролонгированного действия	C	20–40 мг 2 раза			
	Верапамил	B	40–80 мг 3–4 раза		480	Изредка применяется как базисный антигипертензивный препарат у беременных

Примечание: в/м – внутримышечно, в/в – внутривенно.

возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. По классификации FDA относится к классу C. Суточная доза – 1 раз в сутки 20 мг.

Лабеталол – β -адреноблокатор, оказывающий одновременно α_1 -адреноблокирующее действие. Сочетание β -адреноблокирующего и периферического вазодилаторного действия обеспечивает надежный антигипертензивный эффект. Лабеталол существенно не влияет на величину сердечного выброса и ЧСС. Этот препарат в Европе широко используют как препарат замены при неэффективности или непереносимости препарата выбора – метилдопы при умеренной АГ у беременных и как средство второго ряда при тяжелой АГ. Приоритетным для препарата лабеталол является то, что у него слабо, по сравнению с β -блокаторами, выражена способность проникать через плаценту. По классификации FDA относится к классу C. Рекомендованная доза – 400–800 мг на 2–3 приема в сутки.

Нитроглицерин – периферический вазодилатор с преимущественным влиянием на венозные сосуды. Механизм действия этого препарата связан с высвобождением активного вещества оксида азота в гладкомышечной ткани сосудов. Действие нитроглицерина главным образом связано с уменьшением потребности миокарда в кислороде за счет уменьшения пред- и после нагрузки (уменьшение общего периферического сопротивления сосудов). Способствует перераспределению коронарного кровотока в ишемизированные субэндокардиальные области миокарда. А также снижает давление в малом круге кровообращения. По классификации FDA относится к классу C. Назначается в дозе 0,5 мг сублингвально или 1% раствор внутривенно капельно до нормализации состояния.

R. Bortolus и соавторы [31], M. Lindheimer, A. Akbari [32], P. Von Dadelszen и соавторы [33] указывают, что антигипертензивные препараты влияют не только на бере-

Медикаментозное лечение АГ во время беременности [50] (продолжение)

Фармакологическая группа, подгруппа	Препарат	Категория FDA	Режим питания		Максимальная суточная доза, мг	Примечания
Миотропные вазодилаторы						
- артериолярные	Гидралазин	C	10–50 мг 2–3 раза	5–10 мг в/в болюсно каждые 20 мин, или в/в капельно, 0,5 мг/ч или 10–20 мг в/м	300	Менее эффективен, чем другие антигипертензивные средства. Применяется все реже
- артериолярно-венурные	Нитропруссид натрия	C		в/в инфузия 0,25–0,5 мкг/кг/мин	120 мкг/кг	Только при отсутствии гипотензивного эффекта от других средств. Нельзя вводить более 4 ч
Диуретики						
- тиазидные	Гидрохлортиазид	C	12,5–50 мг 1 раз		100	Как базисная терапия – только в случаях АГ с сердечной или почечной недостаточностью. Категорически противопоказаны при присоединении ПЭ
- петлевые	Фуросемид	C		в/в болюсно 40–100 мг	200	Только в случае отека легких или острой почечной недостаточности
Альфа-адреноблокаторы						
- α_1 -блокаторы	Празозин	C	0,5–4 мг 3–4 раза		20	Препарат третьей линии. Применяют только в комбинации с β -блокатором
- неселективные блокаторы	Пророксан	C		2–3 мг 1% раствора в/м	90	В случае неосложненного гипертензивного криза с вегетативными нарушениями
Успокаивающие	Сульфат магния	B		4 г в/в болюсно с дальнейшей непрерывной инфузией 1–3 г/ч	28 г	Снижает АД, но применяется исключительно для предупреждения или лечения судорожного припадка в случае присоединения ПЭ/эклампсии

Примечание: в/м – внутримышечно, в/в – внутривенно.

менную, но и на плод и, к сожалению, не всегда благоприятно. Все антигипертензивные препараты в той или иной степени проникают через плаценту и потенциально способны оказывать нежелательное влияние на плод, новорожденного и/или дальнейшее развитие ребенка – это же подтверждают и ряд других исследователей [13, 14, 20, 27].

D. Paternoster и соавторы [19] – β -адреноблокаторы, в частности атенолол, оказывают выраженное воздействие на маточно-плацентарный кровоток и гемодинамику плода. В США и Европе было проведено несколько рандомизированных исследований, показавших, что применение атенолола у беременных с ГБ при зачатии и/или в I триместре беременности приводит к задержке роста плода, однако этого не отмечено при назначении блокаторов кальциевых каналов.

H. Vayliss и соавторы [34] отмечают, что в этих же исследованиях не был выявлен синдром задержки роста плода у беременных с ГБ, не получавших антигипертен-

зивные препараты, об этом в своих работах указывают и другие авторы [14, 15].

Результаты крупного многоцентрового исследования, опубликованные в New England Journal of Medicine в 2006 г. у детей, матери которых принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) в I триместре беременности, показали повышение риска развития врожденных пороков. Препараты этой группы уже запрещены для использования во II и III триместрах беременности в связи с высоким риском задержки развития плода, развития маловодия, костных дисплазий с нарушением ossификации свода черепа и укорочением конечностей, респираторного дистресс-синдрома, гипотензии, гипоплазии легких, дисгенезии почек, острой почечной недостаточности и гибели плода или новорожденного.

Данные исследования являются первым свидетельством тератогенного эффекта ИАПФ при лечении ими в I

триместре беременности, который считался безопасным. Поэтому лучше не назначать ИАПФ пациенткам детородного возраста. В аннотациях к препаратам данной группы указано, что их прием должен быть прекращен, как только установлена беременность [16].

И. Давидович [35], Е. Ушкалова [36], Y. Afifi, D. Churchill [37], R. Gifford и соавторы [38], G. Gjesoy и соавторы [39] отмечают, что не выявили повышения частоты развития врожденных аномалий у беременных с ГБ, получавших центральные вазодилататоры (метилдопа) или блокаторы кальциевых каналов (нифедипин) во время беременности, включая I триместр. Но в то же время, проведя рандомизированное исследование, D. Hall и соавторы [40], M. Caetano и соавторы [41] отметили резкое снижение АД на фоне приема нифедипина или клонидина, которое может приводить к значительному снижению притока крови к межворсинчатому пространству и, тем самым, к развитию острой или усугублению хронической плацентарной недостаточности.

Проведенную терапию клонидином не следует прекращать внезапно, так как это может привести к развитию гипертонического криза (синдром отмены). Перед отменой клонидина необходимо в течение 7–10 дней постепенно снижать дозы. В случае развития синдрома отмены надо сразу вернуться к приему клонидина и в дальнейшем отменять его постепенно, заменяя другими антигипертензивными средствами. Исследования Е. Шифмана свидетельствуют, что кроме того, длительный прием клонидина может привести к гипертоническому кризу у новорожденного по типу синдрома отмены, что проявляется грубой неврологической симптоматикой, схожей с таковой при травматическом повреждении ЦНС [42].

P. Vigil-De Gracia и соавторы [43] отмечают, что поддержка развития плода обусловлена не эффектом, специфичным для β-адреноблокаторов, а выраженной гипотензией, возникающей в ходе лечения любым антигипертензивным препаратом. Принимая во внимание дискуссионность вопроса, многие авторы проводят дискуссию о снижении или даже отмене дозы антигипертензивных препаратов, используемых до беременности, ввиду негативного влияния на плод [44–47].

Как известно, на фоне беременности центральная и периферическая гемодинамика претерпевают целый ряд изменений – когда отмечается незначительная тахикардия, увеличивается минутный объем крови. Э. Айламазян считает, что такое состояние обусловлено появлением «третьего круга кровообращения»: матка–плацента–плод, в котором необходимо поддерживать адекватный кровоток [48].

О. Макаров [44] в своей публикации пишет, что с первых недель беременности и до конца I триместра отмечается снижение АД, особенно систолического. К концу I триместра АД достигает своего минимума и на протяжении II триместра не меняется, оставаясь стабильным. B. Sibai [14] считает, что по сравнению с уровнем АД до беременности АДс снижается на 10–15 мм рт.ст., АДд – на 5–15 мм рт.ст. и выше.

Е. Шифман [42] отмечает, что подобная динамика АД характерна и для женщин, страдающих хронической АГ: в I триместре АД остается практически на исходном уровне, постепенно снижается и достигает своего минимума во II триместре, в III триместре АД снова повышается, что часто расценивают как признак ПЭ. Учитывая изложенное, необходимо учитывать, что назначение антигипертензивных препаратов может привести к значительному снижению АД у беременных с хронической АГ, что приведет к нарушению маточно-плацентарной перфузии.

Ряд авторов считают P. Vigil-De Gracia [43],

D. Houlihan [49], что неадекватное назначение антигипертензивной терапии может привести к снижению АД, что повлечет за собой тканевую ишемию, нарушение маточно-плацентарного кровообращения и гемодинамики плода, формирование или усугубление плацентарной недостаточности и вызовет задержку роста плода, что приведет к повышению перинатальной заболеваемости и смертности.

О. Макаров и соавторы [45] считают, что контроль за эффективностью антигипертензивной терапии необходимо осуществлять не только с помощью оценки уровня АД, но и с помощью доплеровского исследования, отражающего характер кровотока в маточно-плацентарном комплексе. Следовательно, проблема АГ во время беременности остается актуальной и, к сожалению, нерешенной. Поэтому, если при ПЭ единственным патогенетически обоснованным методом терапии является родоразрешение, то при хронической АГ пролонгирование беременности возможно при адекватном ведении и рациональной терапии.

Таким образом, поиск критериев назначения антигипертензивной терапии у беременных с различными формами АГ, ее положительной и отрицательной сторон, влияния на беременную и плод и дальнейшее изучение данной проблемы позволят разработать эффективные меры профилактики сопутствующих патологических процессов у беременных с АГ.

Артеріальна гіпертензія у вагітних і її корекція

**П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян,
І.В. Гужевська, А.А. Тамамшева,
І.С. Цехмистренко**

У даній оглядовій статті показано, що артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з причин перинатальної патології, материнської захворюваності і смертності у всьому світі. Проблема АГ під час вагітності залишається актуальною і невирішеною. Якщо при гестозі єдиним патогенетично обґрунтованим методом терапії є розродження, то при хронічній АГ пролонгування вагітності можливе при адекватному веденні і раціональному лікуванні.

У разі призначення антигіпертензивної терапії контроль над її ефективністю необхідно здійснювати не тільки за рівнем адекватності зниження артеріального тиску, але і за збереженням на необхідному рівні матково-плацентарної перфузії. Після визначення критеріїв призначення антигіпертензивної терапії у вагітних з різними формами АГ, її позитивних і негативних сторін, впливу на вагітну і плід подальше вивчення даної проблеми дозволить розробити ефективні заходи профілактики супутніх патологічних процесів у вагітних з АГ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, вагітність, профілактика, лікування.

Arterial hypertension in pregnant and its correction

**P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan,
I.V. Guzhetskaya, A.A. Tamamsheva,
I.S. Tshmistrenko**

In the present overview article it is shown that arterial hypertension (AH) is considered to be one of the reasons of perinatal pathology, maternal morbidity and mortality in the entire world. The problem of AH during pregnancy is still very actual and needs to be solved. While in gestosis the only pathogenetically valid method of therapy is a delivery, in case of a chronic AH prolonging the pregnancy is possible if only the check-up is adequate and the treatment is rational.

If anti-hypertensive therapy is prescribed, the control of its effectiveness should be done not only concerning the adequacy of AH reduction but preservation of uterus-placental perfusion on a proper level. After defining the criteria of anti-hypertensive therapy's prescription in pregnant with various forms of AH, its positive and negative sides, influence on the pregnant and the fetus, further investigation of the problem will enable to develop effective preventive measures for associated pathological processes in pregnant with AH.

Key words: hypertension, pregnancy, prevention, treatment.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, За; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Гужевская Ирина Витальевна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

Тамамшева Анжелика Александровна – Клиническая больница № 2, 50064, г. Кривой Рог, Саксаганский р-н, пр. 30-летия Победы, 2; тел.: (0564)-65-51-56

Цехмистренко Иван Сергеевич – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183: 1–22.
- Myers, Jenny E., Baker, Philip N. Hypertensive diseases and eclampsia. *Current Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 2:119–125.
- Villar J., Say L., Gylmezoglu A.M., Merialdi M., Lindheimer M.D., Beltran A.P. Eclampsia and pre-eclampsia: a worldwide health problem for 2000 years. In: *Preeclampsia*. Eds. H. Critchley, A. MacLean, L. Poston, J. Walker. *BJOG (London)* 2003; 116: 5: 825–829.
- Макаров О.В., Волкова Е.В., Джджадзе Л.С. Роль про- и антиаггеногенных факторов в диагностике различных форм гипертензивных состояний при беременности // *Рос. вестник акуш.-гинеколог.* 2012, 3, том. 12. – С. 15–20.
- Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 174.
- Bischoff F.Z., Lewis D.E., Simpson J.L. Cell-free fetal DNA in maternal blood: kinetics, source and structure. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 1: 596–67.
- Hahn S., Rusterholz C., Hosli I., Lapaire O. Cell-free nucleic acids as potential markers for preeclampsia. *Placenta* 2011; 32: 17–20.
- Sifakis S., Zaravinos A., Maiz N., Spandidos D.A., Nicolaidis K.H. First-trimester maternal plasma cell-free fetal DNA and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201: 5: 1–7.
- Zhong X.Y., Holzgreve W., Hahn S. The levels of circulatory fetal DNA in maternal plasma are elevated prior to the onset of preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy* 2002; 21: 1: 77–83.
- Byrne V.M., Crowley A., Taulo F., Anthony J., O’Leary J.J., O’Herlity C. Fetal DNA quantitation in peripheral blood is not useful as a marker of disease severity in women with preeclampsia. *Hypertens in Pregnancy* 2003; 22: 2: 157–164.
- Лоргутова Л.С., Радьков О.В., Калинин М.Н., Заварин В.В. Циркуляция внеклеточной плодной дезоксирибонуклеиновой кислоты в плазме крови беременных и формирование у них клинко-патогенетических особенностей артериальной гипертензии // *Рос. вестник акуш.-гинеколог.* 2012. – № 2, том. 12. – С. 18–21.
- Серов В.Н., Шифман Е.М., Федорова Т.А. и др. Применение растворов гидроксипропанового крахмала в интравенной терапии и анестезиологическом пособии у беременных с тяжелым гестозом: Информационное письмо. – М., 2002; 35.
- Lang U., Baker R.S., Braems G. et al. Uterine blood flow a determinant of fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 110: Suppl 1: 55–61.
- Sibai B. Артериальная гипертензия у беременных // *PMK*, 2002; 7: 18: 890–893.
- Ray J.G., Burrows R.F., Burrows E.A. et al. MOS HIP: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. *Early Hum Dev* 2001; 64: 2: 129–143.
- Макаров О.В., Волкова Е.В., Винокурова И.Н. Антигипертензивная терапия у беременных // *Рос. вестник акуш.-гинеколог.* 2011, № 6, том 11. – С. 33–40.
- Duley L. Preeclampsia and hypertension. *Clin Evid* 2004; 12: 2016–2034.
- Magee L.A., Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3:CD002863.
- Paternoster D.M., Fantinato S., Manganelli F. et al. Recent progress in the therapeutic management of preeclampsia. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 11: 2233–2239.
- Sibai B., Dekker G., Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365 (9461): 785–799.
- Rudnicki M., Frolich A., Pilsgaard K. et al. Comparison of magnesium and methylglucamine for the control of blood pressure in pregnancies complicated with hypertension. *Gynecol Obstet Investig* 2000; 49: 4: 231–235.
- Vigil-De Gracia P., Montufar-Rueda C., Smith A. Pregnancy and severe chronic hypertension: maternal outcome. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23: 3: 285–293.
- Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 558.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011–1053.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–1256.
- Delmis J. Hypertension in pregnancy. *Lijec Vjesn* 2006; 128: 11-12: 357–368.
- Gilbert W.M., Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1596–1599.
- Веропотвелян П.Н., Венцовская И.Б., Веропотвелян Н.П., Смородская Е.П., Бондаренко А.А. Комплексная терапия артериальной гипертензии у беременных // *Здоровье женщины*, 2008, № 3 (38). – С. 29–32.
- Fletcher H., Roberts G., Mullings A. et al. An open trial comparing isradipine with hydralazine and methylglucamine in the treatment of patients with severe preeclampsia. *J Obstet Gynaecol* 1999; 19: 3: 235–238.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertension* 2003; 21: 1011–1053.
- Bortolus R., Ricci E., Chatenoud L. et al. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. *BJOG* 2000; 107: 6: 792–794.
- Lindheimer M.D., Akbari A. Hypertension in pregnant women. In: *Oparil S., Weber M.S., ed. Hypertension: A companion to Brenner and Rector’s: The kidney Philadelphia: W.B. Saunders Co* 2000; 688–701.
- Von Dadelszen P., Ornstein M.P., Bull S.B. et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87–92.
- Bayliss H., Churchill D., Bevers M. et al. Antihypertensive drugs in pregnancy and fetal growth: evidence for «pharmacological programming» in the first trimester? *Hypertens Pregnancy* 2002; 21: 2: 161–174.
- Давидович И.М., Блющинская И.А., Петричко Т.А. Артериальная гипертензия и беременность: Механизмы формирования, эффективность амлодипина (Нормодипина) // *PMK*, 2003; 4: 197–200.
- Ушкालова Е.А. Лечение артериальной гипертензии во время беременности // *Фарматека*, 2003; 11: 27–32.
- Afifi Y., Churchill D. Pharmacological treatment of hypertension in pregnancy. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1745–1753.
- Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1: 1–22.
- Gjcesoy G., Ozkan S., Bodur H. et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 73: 1: 43–49.
- Hall D.R., Odendaal H.J., Steyn D.M. et al. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. *BJOG* 2000; 107: 6: 759–765.
- Caetano M., Ornstein M.P., Von Dadelszen P. et al. A survey of Canadian practitioners regarding the management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23: 1: 61–74.
- Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. – Петрозаводск: ИнтелТек 2003; 432.
- Vigil-De Gracia P., Montufar-Rueda C., Smith A. Pregnancy and severe chronic hypertension: maternal outcome. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23: 3: 285–293.
- Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006; 174.
- Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия: Клинические аспекты. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 133.
- Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных. М: ПАТРИ 2006; 140.
- Vatten L.J., Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG* 2004; 111: 4: 298–302.
- Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике: Руководство. Ст-Петербург: Издательство Н-Л, 2002; 432.
- Houlihan D.D., Dennedy M.C., Ravikumar N. et al. Antihypertensive therapy and the fetoplacental circulation: effects on umbilical artery resistance. *J PerinatMed* 2004; 32: 4: 315–319.
- Щербак А.Ю., Архипкина Л.В., Бердиков А.Я. Течение беременности и ведение родов у женщин с хронической гипертензией. Газета «Новости медицины и фармации» Акушерство, гинекология, репродуктология (275) 2009 (тематический номер).
- Mushambi M.C., Halligan A.W. и Williamson K. Recent developments in the pathophysiology and management of preeclampsia. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 76: 133–148.
- Приказ МОЗ Украины № 676 от 31.12.2004 года. «Об утверждении клинических протоколов по акушерско-гинекологической помощи».
- Roberts J.M., Pearson G., Guther J. et al. // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 437.

Статья поступила в редакцию 04.07.2013