

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Р.И. Стрюк

Московский государственный медико-стоматологический университет

Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии при беременности

Р.И. Стрюк

Московский государственный медико-стоматологический университет

Артериальная гипертензия (АГ) беременных встречается по данным ВОЗ у 15-20% женщин. В разных регионах России частота АГ у беременных колеблется от 7 до 29%. У женщин с АГ, имевшейся до беременности, потери плода составляют 3,8%, преждевременные роды – 15,3%, а внутриутробная задержка развития плода – 16,6%.

Представлены данные о физиологических изменениях гемодинамики у беременных женщин. Выделены беременные с АГ высокого и низкого риска. Подробно описаны немедикаментозные методы ведения беременных с АГ. У пациенток низкого риска, к которым относят беременных с уровнем артериального давления (АД) 140-160/90-110 мм рт.ст. антигипертензивная терапия может не проводиться. При более высоком АД антигипертензивная терапия назначается незамедлительно.

Антагонисты кальция (АК) из группы дигидропиридинов являются препаратами выбора для лечения АГ у беременных. Более «совершенными» препаратами этой группы являются АК третьего поколения. Их отличает более предсказуемая эффективность.

Наряду с этим необходимо подчеркнуть, что для купирования гипертонического криза у беременных возможно использование нифедипина короткого действия.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, дигидропиридиновые антагонисты кальция, нифедипин.

РФК 2006; 4: 53-57

Calcium antagonists in the treatment of arterial hypertension during pregnancy

R.I. Striuk

Moscow state medico-stomatological University

According to WHO data, arterial hypertension (HT) is revealed in 15-20% of pregnant women. In different regions of Russia the incidence of pregnancy HT varies from 7 to 29%. In women with HT started before pregnancy, perinatal losses are observed in 3, 8%, premature births – in 15, 3% and intrauterine growth retardation – in 16, 6%.

Physiological gestational changes of hemodynamics are described. Hypertensive pregnant patients of high and low risk are defined. Non-pharmacological treatment of pregnant women with HT is presented in details. Antihypertensive therapy may not be used in hypertensive patients of low risk with blood pressure (BP) of 140-160/90-110 mm Hg. If BP is higher antihypertensive therapy should be used immediately.

Dihydropyridine calcium antagonists (CA) is drugs of choice for HT treatment during pregnancy, especially "advanced" CA of the third generation. They have predictable efficacy. It is possible to use short-acting nifedipine for treatment of acute HT in pregnant patients.

Key words: arterial hypertension, pregnancy, dihydropyridine calcium antagonists, nifedipine.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2006; 4: 53-57

Артериальная гипертензия (АГ) беременных в настоящее время рассматривается в числе приоритетных проблем современной медицины и встречается, по данным экспертов ВОЗ, у 15-20% женщин в период гестации. В разных регионах России частота АГ колеблется от 7 до 29% [1,2]. Считают, что с наличием АГ связано большое количество осложнений беременности и родов. Так, у женщин с имевшейся до беременности АГ частота мертворождаемости составляет 3,8%, преждевременных родов – 15,3%, внутриутробной задержки развития плода – 16,6%, угрожающего состояния плода – 25,8% [3].

Выявление у женщины во время беременности повышенного артериального давления (АД) требует тщательного ее обследования, предпочтительнее в условиях специализированного стационара для решения вопроса о возможности пролонгирования беременности, подбора адекватной антигипертензивной терапии и мониторинга состояния плода. При этом необходимо учитывать ряд физиологических

особенностей гемодинамики во время гестации, обусловленных воздействием комплекса нейрогуморальных факторов, повышением массы тела за счет плаценты и увеличивающейся массы плода, усилением обмена веществ, развитием физиологической гиперволемии, формированием маточно-плацентарного кровотока. Во время беременности развивается физиологическая гипертрофия миокарда – масса миокарда возрастает к концу гестационного периода на 10-31% и после родов быстро возвращается к исходному уровню [1,4]. Период гестации сопровождается увеличением минутного (на 15-50%) и ударного (на 13-29%) объемов сердца, скорости кровотока (на 50-83%), частоты сердечных сокращений на 15-20 ударов в минуту, снижением общего периферического сопротивления сосудов в среднем на 12-34%. При нормальной беременности систолическое АД (АДс) меняется незначительно, диастолическое АД (АДд) в сроки 13-20 недель снижается на 5-15 мм рт. ст. и самое низкое АДд наблюдается

обычно на 28-й неделе беременности, затем оно возрастает, и в III триместре АДс и АДд возвращается к значениям АД до беременности [5-8].

Гестационный период характеризуется физиологическим возрастанием активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что способствует увеличению объема плазмы и общего объема воды в организме беременной. Важным фактором адаптации сердечно-сосудистой системы к беременности является системная вазодилатация, в развитии которой играет роль усиление секреции оксида азота и других вазодилатирующих факторов. Изменение реактивности сосудистого русла в сторону преобладания реакций вазодилатации связано также с повышением уровня эстрогенов и прогестерона, которые способствуют повышению чувствительности адренорецепторов к гормонам симпатико-адреналовой системы [9,10].

При выявлении АГ у беременных необходимо тщательное обследование женщины, желательно в условиях специализированного стационара. В период беременности пациентке сложно, а часто и невозможно провести дифференциальную диагностику АГ вследствие противопоказаний к проведению рентгенологических, радионуклидных и некоторых других диагностических методов исследования. Тем не менее, обязательными являются помимо тщательного сбора анамнеза, в том числе акушерского, физикальное обследование, проведение ЭКГ и ЭхоКГ исследований, анализов крови и мочи, биохимического исследования крови с определением содержания калия и натрия, холестерина, глюкозы, уровня печеночных ферментов, креатинина, показателей системы гемостаза.

Эксперты рабочей группы Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности рекомендуют выделять 2 группы риска при АГ у беременных. Группу низкого риска составляют женщины, у которых АД находится в пределах 140-160/90 мм рт.ст. и отсутствуют изменения со стороны органов-мишеней – сердца, головного мозга, почек, магистральных сосудов и сосудов глазного дна. К группе высокого риска относят беременных с АГ с признаками поражения органов-мишеней и/или с тяжелыми сопутствующими заболеваниями почек, коллагенозами, сахарным диабетом,отягощенным акушерским анамнезом [8].

Согласно принятой в нашей стране системе, женщины с бесспорным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания, в частности АГ, подлежат обязательной госпитализации в специализированные стационары трижды в течение беременности. Первая госпитализация осуществляется в сроки до 12 недель беременности для уточнения диагноза и решения во-

проса о возможности вынашивания плода. Повторная госпитализация – 25-32 недели беременности (период максимальной гемодинамической нагрузки или максимальной физиологической гиперволемии) для повторного комплексного обследования матери и плода. Предродовая госпитализация осуществляется за 2-3 недели до предполагаемого срока родов для подготовки к родам, выработки тактики ведения родов и проведения соответствующей терапии. При необходимости назначения лекарственных препаратов во время госпитализации проводится оценка эффективности лечения, коррекция терапии.

Тактика ведения беременных с АГ складывается из мероприятий, направленных на охранительный режим, который включает трудоустройство с исключением сменной работы, ограничением физических и психоэмоциональных перегрузок, достаточный сон, желательно с отдыхом в дневное время. Питание должно быть полноценным по составу и не избыточным по калорийности, особенно у женщин с ожирением, количество соли нужно ограничивать до 5-8 г в сут. По составу пища наполовину должна состоять из белков животного происхождения, рекомендуются преимущественно сложные углеводы – хлеб из муки грубого помола, крупы, овощи, фрукты, ягоды; легкоусвояемые углеводы (сахар, кондитерские изделия) следует ограничить. Пища должна содержать достаточное количество витаминов, так как потребность в них во время беременности значительно возрастает. Меню желательно составлять разнообразным, включающим нежирные молочные продукты, несоленые сорта сыра, мясо, рыбу, печень, почки, яйца, бобовые культуры и другие продукты. Не следует включать в рацион жирные сорта мяса и рыбы, копчености, соленья, шоколад, крепкий чай и кофе. При задержке жидкости следует назначать мочегонные травы, при склонности к запорам пытаться устранить их диетическими мероприятиями (кефир, чернослив, свежие сливы, свекла) или слабительными средствами растительного происхождения (корень ревеня, кора крушины, плод жостера и др.).

При решении вопроса о назначении антигипертензивной терапии беременным с АГ врачу необходимо ответить, по крайней мере, на четыре вопроса: когда надо начинать гипотензивную терапию? какой антигипертензивный препарат выбрать? до какого уровня снижать АД? и каков социальный статус пациентки, что ассоциируется со стоимостью лечения.

На первый вопрос однозначного ответа нет. Согласно рекомендациям рабочей группы Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности, у пациенток низкого риска, к которым относятся беременные с уровнем АД 140-160/90-110 мм рт.ст., при от-

сутствии клинко-инструментальных и лабораторных признаков поражения органов-мишеней антигипертензивная терапия может не проводиться. Однако эти женщины должны находиться под тщательным наблюдением врача и в случае повышения АД им показано назначение гипотензивных препаратов. Особую группу составляют беременные, которые по основным критериям хотя и относятся к группе низкого риска, но у них имеется микроальбуминурия, гиперурикемия, тромбоцитоз, ожирение, отягощенный акушерский анамнез, а также юные беременные с исходной гипотонией. В этих случаях целесообразно рассчитывать медиальное АД (мАД), согласно которому величины мАД, превышающие 25-30 мм рт.ст., являются показанием для назначения антигипертензивных препаратов. Величина мАД рассчитывается следующим образом:

$$\text{мАД} = (\text{АДс} + 2\text{АДд}) / 3$$

Антигипертензивная терапия пациенткам высокого риска назначается незамедлительно и, если она уже проводилась до начала беременности, то должна быть продолжена и скорректирована. Очень важно не снижать резко АД, так как выраженное снижение АД может ухудшить маточно-плацентарный кровоток. Сосуды плаценты функционируют в максимально расширенном состоянии и не способны к ауторегуляции, поэтому падение АД в кровеносном русле матери может ухудшить состояние плода.

При назначении антигипертензивных препаратов у беременных с АГ необходимо учитывать несколько важных положений.

1. Антигипертензивные препараты должны быть безопасными для эмбриона и плода.

2. Терапия должна быть настолько это возможно индивидуализированной и учитывать наиболее важные нейрогуморальные механизмы, участвующие в повышении АД.

3. Гипотензивная терапия не должна оказывать существенного влияния на физиологическое течение беременности и родов.

Эмбриотоксический и тератогенный эффекты лекарственных средств проявляются в разные сроки беременности. Так, до 20 дней после зачатия действует принцип «все или ничего», основанный на том, что на данном этапе способные к регенерации полипотентные клетки зародыша еще не дифференцированы. На 3-8-й неделях беременности в период активного органогенеза, самого чувствительного периода отрицательного влияния лекарственных препаратов, проявляется тератогенный эффект. После 8-й недели до родов может выявляться эмбриотоксическое действие препаратов. В этот период роста структурные дефекты, как правило, не возникают, однако воз-

можно нарушение постнатальных функций и различные поведенческие аномалии.

В России нет классификации лекарственных средств по критериям безопасности для плода, в связи с чем можно руководствоваться принятой в США классификацией пищевых продуктов и лекарственных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA) [11]. Согласно этим критериям, выделяют 5 категорий лекарственных средств.

А. Контролируемые исследования показали отсутствие риска для плода.

В. Отсутствие доказательств риска для плода – у животных обнаружен риск для плода, но у людей не выявлен, либо в эксперименте риск отсутствует, но у людей недостаточно исследований.

С. Риск для плода не может быть исключен – у животных выявлены побочные эффекты, но у людей недостаточно исследований. Ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение несмотря на потенциальный риск для плода.

Д. Наличие убедительных доказательств риска – у людей доказан риск для плода, однако ожидаемые результаты от его применения для будущей матери могут превысить потенциальный риск для плода.

Х. Применение при беременности не может быть оправданным – опасное для плода средство, когда негативное воздействие на плод превышает потенциальную пользу от этого препарата у будущей матери.

Антагонисты кальция (АК), первый представитель которых верапамил, синтезированный в 1962 г. в Германии, являются препаратами выбора при лечении АГ, по классификации FDA препараты этой группы относятся к категории С. Антагонисты кальция неоднородны по химической структуре, электрофизиологическим свойствам, фармакологическим эффектам и клиническому применению. Общим свойством всех АК является конкурентный антагонизм в отношении потенциалзависимых кальциевых каналов.

По классификации Т.Тоуо-Ока и W.Nayler (1996), все АК делятся на 3 группы: фенилалкиламины, бензотиазепины и дигидропиридины [12]. В основу такого деления были положены следующие критерии: химическая структура, вазоселективность и фармакологические характеристики, определяющие продолжительность действия препарата в зависимости от скорости его связывания с рецепторами, периода полувыведения из плазмы и объема распределения. Наряду с этим учитывалась частота и выраженность нежелательных побочных эффектов и предсказуемость реакции на препарат, зависящие от биодоступности, объема распределения и соотношения между максимальной и минимальной концентрациями пре-

парата в плазме. На основе этих фармакологических характеристик выделяют АК первого, второго и третьего поколения. Традиционно в России для лечения АГ используют АК из группы дигидропиридинов.

Дигидропиридиновых АК первого поколения отличается низкая биодоступность, связанная с высокой скоростью метаболизма при первом прохождении через печень, что значительно ограничивает количество препарата, достигающего системного кровообращения. Вследствие кратковременного действия, обусловленного коротким периодом полувыведения и быстрой скоростью клиренса, возникает быстрая вазодилатация и ответная активация симпатико-адреналовой системы. Это проявляется тахикардией, головной болью, что особенно выражено у нифедипина.

После известной публикации С. Furberg. и соавт. [13] результатов мета-анализа 16 контролируемых исследований по изучению эффективности нифедипина при различных формах ИБС были пересмотрены показания к назначению дигидропиридинов короткого действия, в том числе и при лечении АГ, их рекомендуют принимать только для купирования гипертонических кризов.

Антагонисты кальция второго поколения выделяются улучшенным фармакокинетическим профилем и более высокой вазоселективностью. Их делят на две подгруппы – IIa и IIb. В подгруппу IIa входят ретардные формы АК, а в подгруппу IIb – препараты с новой химической структурой. Все АК второго поколения характеризуются меньшей частотой и выраженностью побочных эффектов, связанных с вазодилатацией и активацией симпатико-адреналовой системы.

Более «совершенными» препаратами этой группы являются АК третьего поколения. Их отличает более предсказуемая эффективность вследствие высокой биодоступности и незначительных различий между максимальной и минимальной концентрациями препарата в плазме крови.

Тактика антигипертензивной терапии антагонистами кальция при беременности не отличается от таковой по сравнению с другими категориями больных АГ. Однако результаты доказательной медицины не могут в полной мере быть использованы у беременных с АГ, так как по этическим соображениям контролируемые многоцентровые исследования у этой категории пациенток не проводятся. В связи с этим любые данные ретроспективных и проспективных исследований по эффективности и безопасности использования лекарственных средств у беременных чрезвычайно важны.

Так, результаты многоцентрового когортного проспективного исследования показали отсутствие тератогенного эффекта при применении АК пролонгированного действия из группы дигидропиридинов у беременных начиная с I триместра [14]. Отсутствие тератогенного эффекта при применении нифедипина было получено при ретроспективном анализе клинического состояния детей, матери которых принимали препарат в I триместре беременности [15]. Достаточная безопасность нифедипина была продемонстрирована при анализе результатов клинического обследования и наблюдения в течение 18 месяцев за детьми, матери которых получали во II и III триместре беременности нифедипин [16]. Имеются сообщения о хорошей клинической эффективности и безопасности применения амлодипина у беременных с АГ [17]. Эксперты рабочей группы Европейского общества кардиологов по лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности подчеркивают, что при применении антагонистов кальция дигидропиридинового ряда при АГ у беременных не отмечено ни положительного, ни отрицательного влияния на прогноз беременности, родов и состояние плода [8].

Собственный опыт применения пролонгированного антагониста кальция дигидропиридинового ряда Нифекарда XL при АГ беременных свидетельствует о хорошей переносимости препарата, его клинической эффективности и отсутствии отрицательного влияния на состояние плода и новорожденного. Данные по применению Нифекарда XL у беременных с АГ доложены на конференциях и симпозиумах и вскоре будут опубликованы в печати.

Наряду с этим необходимо подчеркнуть, что для купирования гипертонического криза у беременных целесообразно использование нифедипина короткого действия, исключая сублингвальный его прием, так как быстрое снижение АД может спровоцировать ухудшение церебральной гемодинамики у матери, резкое снижение маточно-плацентарного кровотока и привести к дистрессу плода. Кроме того, следует обратить внимание на категорическое противопоказание одновременного назначения сульфата магния и других препаратов магния с АК, так как это может привести к развитию необратимой гипотензии и других тяжелых осложнений со стороны матери и плода.

Таким образом, руководствуясь принципом «доказанная эффективность и доказанная безопасность», можно считать, что пролонгированные антагонисты кальция дигидропиридинового ряда могут рассматриваться в качестве препаратов выбора для лечения артериальной гипертонии в период беременности.

Литература

1. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных. М.: Триада-Х, 2002: 232.
2. Lenfant C. Гипертензия и ее последствия: состояние проблемы в мире. Артериальная гипертензия. 2005; 2: 86-90.
3. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. Перевод с англ. М., Медицина. 1989: 654.
4. Mone S.M., Sanders S.P., Colan S.D. Control Mechanisms for Physiological Hypertrophy of Pregnancy. Circulation. 1996; 94: 667-672.
5. Минкин Р.И. Состояние гемодинамики у беременных с артериальной гипертензией и ее коррекция. Автореф. дис...к.м.н. Уфа, Башкирский мед. институт МЗ РФ. 1993: 24.
6. Spaanderman M.E.A., Meertens M., van Bussel M. et al. Cardiac output increases independently of basal metabolic rate in early human pregnancy. Am.J.Physiol.Heart Circ. Physiol. 2000; 167(5): 1585-1588.
7. Simmons L.A., Gillin A.G., Jeremy R.W. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. Am.J.Physiol.Heart Circ. Physiol. 2002; 283(4): 1627-1633.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J.Hypertension. 2003; 21(6): 1011-1053.
9. Poppas A., Shroff S.G., Korcarz C.E. et al. Serial Assessment of the Cardiovascular System in Normal Pregnancy. Role of Arterial Compliance and Pulsatile Arterial Load. Circulation. 1997; 95: 2407-2415.
10. Зозуля О.В. Течение гипертонической болезни у беременных. Механизмы развития, ранняя диагностика и профилактика осложнений: Автореф. дис. д.м.н. М., ММА им. И.М. Сеченова. 1997: 45.
11. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk by Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, and Summer J. Yaffe. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005:1858.
12. Opie L.H. Calcium antagonists and the acutely ischemic heart. Engl. art. 1983; Suppl C: 93-100.
13. Furberg C.D., Psaty B.M., Meyer I.V. Nifedipine. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation. 1995; 92: 1326-1331.
14. Magee L.A., Schick B., Donnenfeld A.E. et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. Am. J. Obstet. Gynecol. 1996; 174: 823-828.
15. Magee L.A., Koren G. The use of teratogen information services for research6 assessment of reliability of data entry. Reprod. Toxicol.-1994; 8: 419-424.
16. Bortolus R., Ricci E., Chatenoud L., Parazzini F. Nifedipini administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months. BJOG. 2000; 107(6): 792-794.
17. Давидович И.М., Блощинская И.А., Петричко Т.А. Артериальная гипертензия и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (Нормодипин). РМЖ 2003; 4: 197-200.