

Артериальная гипертензия у беременных

Е.И. Баранова. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.

Резюме

В развитых странах мира артериальная гипертензия (АГ) обнаруживается примерно у 6-15% беременных и занимает второе место после тромбоэмболий среди причин смерти беременных. Она представляет угрозу не только для беременной женщины, но и для плода, увеличивая частоту перинатальной смертности. Критерии АГ у беременных не отличаются от общепринятых: систолическое АД ≥ 140 мм рт.ст., диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст. АГ у беременных подразделяется на следующие категории: хроническая (ранее существовавшая) гипертензия, гестационная гипертензия, преэклампсия, сочетание хронической (ранее существовавшей) гипертензии и гестационной гипертензии/преэклампсии. В первые два триместра беременности противопоказаны к применению все антигипертензивные препараты, кроме метилдопа. В третьем триместре беременности возможно использование и других антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, преэклампсия.

Hypertension in pregnancy

Baranova E.I.

Pavlov state medical university, St.Petersburg, Russia

Resume

In developed countries hypertension is observed in 6-15% of all pregnancies and occupies the second place in pregnancy mortality rate after embolism. Hypertension can be dangerous not only for maternal but fetal death as well. Criteria for pregnancy hypertension are the same as general criteria ($\geq 140/\geq 90$ mm Hg). Hypertension in pregnancy is classified as following: preexisting hypertension, gestational hypertension, preeclampsia, mixed hypertension (preexisting and gestational). All antihypertensive drugs excluding methyldopa are contraindicated during the first and second trimesters, while several other drugs can be administrated during the third trimester.

Key words: hypertension, pregnancy, preeclampsia.

В развитых странах мира артериальная гипертензия (АГ) обнаруживается примерно у 6-15% беременных женщин (Lefant C., 2001; Пауман Р., 2004; James P.R., Nelson-Piercy C., 2004). Значимость этой проблемы обусловлена тем, что, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, артериальная гипертензия занимает второе место после тромбоэмболий среди причин смерти беременных, что составляет 15-30% случаев в структуре материнской смертности (Gifford R.W. et al., 2000; James P.R., Nelson-Piercy C., 2004). Артериальная гипертензия в период беременности представляет угрозу не только для беременной женщины, но и для плода, увеличивая частоту перинатальной смертности (Савельева Г.М., 2000; Zareian Z., 2004).

Проблема гипертонии беременных вызывает все большую озабоченность общества. За прошедшее десятилетие распространенность преэклампсии возросла, в какой-то степени этот феномен обусловлен увеличением возраста беременных (Lefant C., 2001). До настоящего времени отсутствуют методы ранней диагностики преэклампсии и способы предупреждения этого осложнения беременности. Недостаточно разработаны методы эффективной и безопасной антигипертензивной терапии беременных с АГ, так как клинические рандомизированные исследования с гипотензивными препаратами, созданными в последние годы, не проводились, либо опыт их использования у беременных невелик.

Клиницисты в своей практической деятельности чаще всего решают следующие проблемы, связанные с высоким уровнем артериального давления (АД) и беременностью:

- Больная хронической АГ (гипертонической болезнью или вторичной АГ) планирует беременность
- Больная хронической АГ беременна и ищет совета врача
- АГ впервые выявляется у женщины на фоне беременности

Для решения вышеперечисленных проблем следует руководствоваться рекомендациями, разработанными компетентными экспертами, имеющими опыт лечения беременных с артериальной гипертензией. Такие рекомендации представлены в Отчете рабочей группы по проблеме высокого артериального давления у беременных, опубликованном в США (2001), в Рекомендациях Европейского кардиологического общества по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных (2003), в Рекомендациях Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов (2003) и в Рекомендациях по преэклампсии (PRECOG, 2005).

Для понимания причин возможного повышения АД у беременных необходимо учитывать изменения центральной гемодинамики, возникающие во время беременности.

Изменения гемодинамики во время беременности и родов (Elkayam U., Gleicher N., 1998; Gifford R.W., 2000):

- I триместр беременности – с первых недель беременности АД снижается вследствие уменьшения сосудистого тонуса. Снижение тонуса артерий обусловлено вазодилатацией вследствие высокого уровня прогестерона, простагландинов, оксида азота и других вазодилатирующих субстанций. В конце I триместра АД достигает своего минимума, при этом систолическое АД снижается на 10–15 мм рт. ст., а диастолическое АД – на 5–15 мм рт. ст.

- II триместр беременности – АД практически не меняется, оставаясь более низким, чем до наступления беременности

- III триместр беременности – АД увеличивается и к моменту родов достигает уровня, наблюдавшегося до беременности, или даже на 10–15 мм рт. ст. выше. Повышение АД в этом триместре обусловлено увеличением частоты сердечных сокращений (на 10–20%), сердечного выброса (до 30–50% от исходного уровня), увеличением объема циркулирующей крови (до 50% от исходного уровня), задержкой натрия, увеличением массы тела (на 10–14 кг) (Clapp J.F. III, Capeless E., 1997; Longo S. et al., 2003). Эти гемодинамические изменения объясняются формированием кровообращения плода и увеличением продукции ряда гормонов: тироксина, кортизола, альдостерона, дезоксикортикостерона.

- Роды сопровождаются дальнейшим увеличением АД и сердечного выброса, особенно во время схваток. Сердечный выброс сохраняется повышенным и в раннем периоде после родов, так как дополнительный объем крови, поступающий в кровоток из сократившейся матки, вызывает увеличение преднагрузки. Восстановление нормальных показателей гемодинамики происходит, как правило, в течение 1–3 дней после родов, но может продолжаться до 7 дней.

Важно отметить, что эти гемодинамические сдвиги характерны не только для здоровых женщин, но наблюдаются и у беременных с любой формой артериальной гипертензии (Шехтман М.М., 1999).

Диагностика АГ у беременных

Критерии АГ у беременных не отличаются от общепринятых: систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст., диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст. (Рекомендации Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов (2003). Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (2004).

Вместе с тем, ранее существовала точка зрения, что повышение систолического АД на 30, а диастолического АД на 15 мм рт. ст. в третьем триместре беременности по сравнению с первым триместром или с периодом до наступления беременности также можно трактовать как гипертензию, несмотря на то, что абсолютные значения АД и не достигают уровня 140/90 мм рт. ст. В настоящее время большинство клиницистов считают, что этих женщин нельзя отнести к категории пациенток с АГ, но им необходимо уделять особое внимание, особенно при сопутствующей протеинурии и гиперурикемии (Gifford R.W., et al., 2000).

Несмотря на широкое внедрение в клиническую практику суточного мониторирования АД, а также способов контроля (самоконтроля) АД с помощью автоматических тонометров, большинство клиницистов считает, что аускультативный метод Н.С.Короткова с помощью ртутного манометра – оптимальный для диагностики АГ у беременных (PRECOC, 2005). I фаза тонов Н.С.Короткова соответствует систолическому артериальному давлению. V фазы тонов Н.С.Короткова – исчезновение звука – должна расцениваться как критерий диастолического АД, так как более точно соответствует интраартериальному давлению (Brown M.A., et al., 1994; Shennan A., et al., 1996). Принятие IV фазы тонов Н.С.Короткова – приглушение тонов – за диастолическое АД приводит к гипердиагностике артериальной гипертензии и не коррелирует с другими проявлениями гестоза. Правила измерения АД детально описаны в Российских рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии (2004).

Мониторирование АД целесообразно проводить, как и в случае с небеременными пациентками, для исключения феномена «белого халата» (Chappell L.C., 1999; Pickering T.G., 2005). По мнению многих авторов, метод суточного мониторирования АД с помощью автоматических приборов не позволяет точно оценить степень гипертензии у беременных с тяжелой преэклампсией, так как регистрирует более низкий уровень АД, чем истинные значения этого показателя (Brown M.A., et al., 1994; Magee L.A., et al., 1999). Большое значение для ранней диагностики преэклампсии придется контролю АД в амбулаторных условиях самой пациенткой или ее родственниками при условии соблюдения правил измерения АД (Pickering T.G., 2005).

Терминология и классификация

В настоящее время существуют различные термины для обозначения АГ, осложняющей течение беременности: в России и многих странах Европы используется термин гестоз, в США и Великобритании пользуются термином гестационная гипертензия, в Японии – токсемия. Артериальную гипертензию, не связанную с беременностью, в Европе называют предсуществующей, а в США такую гипертензию называют хронической. Рабочей группой по артериальной гипертензии у беременных в 2001 году предложен термин «хроническая гипертензия», идентичный понятию «ранее существовавшая гипертензия», в настоящее время оба эти термина используются в Европе, при этом термин «хроническая гипертензия» более удобен.

Гипертензия беременных не является единой патологией и включает несколько состояний. Классификация, представленная в Рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов (2003), а также в Рекомендациях по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных Европейского общества кардиологов (2003), подразделяет АГ у беременных на следующие категории:

- Хроническая (ранее существовавшая) гипертензия
- Гестационная гипертензия
- Преэклампсия
- Сочетание хронической (ранее существовавшей) гипертензии и гестационной гипертензии/преэклампсии.

Хроническая (ранее существовавшая) гипертензия

Данный вид АГ наблюдается у 3-5% беременных. Повышение АД у женщин с этой патологией наблюдается до наступления беременности. Следовательно, хроническая АГ может быть диагностирована до наступления беременности или до 20-й недели гестации. Высокое АД, как правило, сохраняется спустя 6 недель (42 дня) после родов. Это повышение АД может быть проявлением гипертонической болезни, либо вторичной артериальной гипертензии, чаще всего почечного генеза, поэтому может протекать как без протеинурии, так и с протеинурией. Увеличение распространенности именно этого варианта АГ у беременных наблюдается в последние годы, так как в индустриально развитых странах женщины все чаще откладывают рождение детей до 30 или даже 40-летнего возраста (James P.R., Nelson-Piercy S., 2004).

Существуют некоторые сложности в диагностике этого вида АГ у беременных, если хроническая АГ не была диагностирована до наступления беременности. В первом и втором триместрах беременности женщина с хронической АГ может иметь нормальный уровень АД вследствие закономерных изменений гемодинамики в первую половину беременности, что маскирует существовавшую ранее АГ (McCowan L.M. et al., 1996). Таким образом, повышение АД в третьем триместре беременности может быть неверно расценено как проявление гестационной АГ, и установление точного диагноза иногда возможно лишь после 42-го дня после родоразрешения (Walker J.J., 2000). Исходя из этого необходимо, чтобы женщина, планирующая беременность, обратилась к врачу до наступления гестации или, по крайней мере, в ранние сроки после наступления беременности.

Наличие даже мягкой не контролируемой хронической АГ увеличивает риск развития преэклампсии в 2 раза, а также увеличивает вероятность геморрагического инсульта, отслойки плаценты, задержки внутриутробного роста плода и его гибели (Saudan P., et al., 1998; Vanek M. et al., 2004).

Вместе с тем при мягкой АГ (1-й степени), отсутствии поражения органов-мишеней и хорошем контроле АД вероятность фатальных осложнений для матери невелика и исход беременности у таких женщин практически не отличается от исхода у нормотензивных до беременности женщин (McCowan L.M., 1996). В случае тяжелой хронической АГ (3-й степени), наличии поражения органов-мишеней вероятность преэклампсии возрастает (до 46%) и резко увеличивается риск во время беременности, как для матери, так и для плода (Magee L.A., et al., 1999). Исходя из этого, беременность для женщин с хронической АГ 3-й степени представляет большую опасность.

Гестационная гипертензия

Гестационная гипертензия – АГ, обусловленная беременностью, не сопровождающаяся протеинурией. Гестационная гипертензия развивается после 20-й недели беременности и в большинстве случаев исчезает до 42-го дня после родов. Данный вид АГ встречается у 6-7% беременных и обусловлен изменениями гемодинамики во второй половине беременности (Walker J.J., 2000). В ряде случаев повышение АД может предше-

вать другим изменениям, характерным для преэклампсии, в частности протеинурии. Исходя из этого, у женщин с гестационной АГ необходимо тщательно контролировать лабораторные показатели с целью ранней диагностики преэклампсии.

Преэклампсия

Преэклампсия возникает после 20-й недели беременности, это гестационная гипертензия, сопровождающаяся протеинурией (более 300 мг/сут) и являющаяся полиорганной патологией. Ранее под преэклампсией понимали сочетание гипертензии, отеков и протеинурии. В настоящее время отеки не являются критерием преэклампсии, так как часто наблюдаются у беременных (в 60% случаев), а специфичность этого признака для диагностики преэклампсии невелика (Рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных Европейского общества кардиологов (2003)). Если на фоне преэклампсии возникает судорожный синдром, то такое состояние называется эклампсией. Частота развития преэклампсии у беременных составляет 5-6%. Ежегодно в мире от преэклампсии умирает 50 000 женщин (Pirkin F.B., 2001). Британская коллегия акушеров и гинекологов среди наиболее частых причин смерти на фоне преэклампсии в 2001 году назвала: отслойку плаценты, кровотечение в брюшную полость, нарушение мозгового кровообращения, сердечную недостаточность и полиорганную недостаточность. Преэклампсия вызывает и патологию плода: задержку развития вследствие плацентарной недостаточности, преждевременные роды и т.д.

Вероятность развития преэклампсии определяется ранее существовавшей патологией и другими предрасполагающими факторами. При хронической АГ вероятность развития преэклампсии увеличивается на 25% (Pirkin F.B., 2001).

Факторы, предрасполагающие к развитию преэклампсии (PRECOG, 2005)

- Первая беременность
- Повторная беременность
 - Преэклампсия в анамнезе
 - 10 и более лет после предшествующей беременности
- Возраст 40 лет и старше
- Индекс массы тела 35 кг/м²
- Преэклампсия у близких родственников (мать, сестры)
 - АД/дл ≥ 80 мм рт.ст. (до беременности)
 - Протеинурия ≥ 0,3 г/24 часа
 - Анамнез
 - Ранее существовавшая АГ
 - Ранее существовавшая болезнь почек
 - Сахарный диабет
 - Наличие антифосфолипидных антител

К другим факторам, предрасполагающим к развитию преэклампсии, относят многоплодие (увеличивает риск в 3 раза), курение, беременность, наступившую от донорской спермы вследствие экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), наследственную тромбофилию и негроидную расу (Sibai B. et al., 2005). Появляются публикации о том, что наличие сердечно-сосудистых заболеваний у близких родственников (артериальной гипер-

тезании, перенесенного инсульта, ишемической болезни сердца) увеличивает риск развития гестационной гипертензии и преэклампсии в 2-3 раза (Ness R., et al., 2003).

Патогенез преэклампсии

Начальное звено патогенеза преэклампсии – аномальная имплантация трофобласта на ранних сроках беременности. Причины нарушения процесса инвазии трофобласта до настоящего времени не ясны. Вместе с тем установлено, что эта аномалия приводит к нарушению кровоснабжения и гипоксии плаценты. В настоящее время общепризнано, что причина преэклампсии – гипоперфузия плаценты, возникающая вследствие нарушения ремоделирования (дилатации) маточных спиральных артерий и высвобождения циркулирующих факторов (не вполне известных), вызывающих системную дисфункцию эндотелия и оксидативный стресс (Roberts J., 1998; Roberts J., Hubel C.A., 1999; Hayman R., 2004). Активность симпатической нервной системы и периферическое сосудистое сопротивление при гестационной АГ выше, чем у беременных с нормальным уровнем АД (Greenwood J.P., et al., 2001). Большое значение в патогенезе преэклампсии в настоящее время придается дисбалансу между вазоконстрикторными (эндотелин, оксид азота) медиаторами, а также факторам роста (сосудистый эндотелиальный фактор роста), интерлейкинам, фактору некроза опухоли (Longo S.A., et al., 2003). Хроническая гипоксия, свойственная преэклампсии, приводит к активации ангиотензинпревращающего фермента, то есть вызывает повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (Itakura A., Mizutani S., 2004).

Существует и иная теория преэклампсии – иммунологическая, в основе которой – конфликт между иммунной системой беременной и плода (иммунной системой отца развивающегося ребенка). Именно этот иммунологический конфликт может вызывать нарушение развития плаценты и задержку роста плода (Sibai B., et al., 2005).

Поражение почек при преэклампсии обусловлено различными патогенетическими механизмами. Наряду с системным вазоспазмом, в прогрессировании поражения почек принимают участие аутоантитела, синтезируемые в организме матери. Эти аутоантитела стимулируют рецепторы ангиотензина I типа, стимулируют секрецию интерлейкина-6 и ингибитора-I активатора плазминогена в мезангиальных клетках (Bobst S.M., 2005).

Последствиями этих нарушений являются изменения гемодинамики: развитие артериальной гипертензии, уменьшение объема циркулирующей плазмы и нарушение перфузии многих внутренних органов. Снижение перфузии внутренних органов возникает вследствие системного сосудистого спазма, активации коагуляционного каскада и развития микротромбозов (Dekker G.A., Sibai B.M., 1998; Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy, 2001).

Преэклампсия приводит к нарушениям со стороны центральной нервной системы, патологии почек, печени, изменениям со стороны системы крови. Клиническими проявлениями этого осложнения беременности являются: головная боль, нарушения зрения, судороги, возможно развитие инсульта. Для преэклампсии характерны: тошнота,

боль в эпигастрии, рвота. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы заключаются в снижении минутного объема крови, повышении общего периферического сопротивления, повышении чувствительности к ангиотензину II и развитии АГ. В почках происходит снижение клубочковой фильтрации, возникает протенинурия.

Клинические проявления преэклампсии (PRECOG, 2005)

- АГ, возникшая после 20-й недели беременности (В)
- Впервые возникшая протенинурия $> 0,3 \text{ г/24 часа}$ (В)
- Головная боль и/или нарушения зрения (С)
- Боль в эпигастрии и/или рвота (С)
- Патология плода: замедление роста или нарушение движений (В)

Для диагностики преэклампсии используются и лабораторные критерии (табл. 1). Эти лабораторные показатели целесообразно исследовать у всех женщин с факторами риска развития гестоза (преэклампсии) на ранних сроках беременности (Sibai B.M., et al., 1998). В дальнейшем эти показатели необходимо оценивать в динамике, что позволит своевременно выявить гестоз (преэклампсию) и провести дифференциальный диагноз с другими формами АГ (гипертоической болезнью, гломерулонефритом, гломеруло-нефритом, гестационной гипертензией). Кроме того, степень изменения этих показателей может свидетельствовать о прогрессировании гестоза (преэклампсии), указывать на опасность осложнений и что позволит своевременно определять показания для срочного родоразрешения.

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ, РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ДЛЯ МОНИТОРИНГА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ (РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ГИПЕРТЕНЗИИ И ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ, 2003)

Показатель	Примечание
Гемоглобин и гематокрит	Гемоконцентрация характерна для преэклампсии, является критерием тяжести процесса. Снижение показателей возможно в очень тяжелых случаях вследствие гемолиза.
Количество тромбоцитов	Снижение числа тромбоцитов служит критерием тяжести преэклампсии (гестоза). Количество < 100000 свидетельствует о тяжелом процессе.
АСТ, АЛТ	Повышение уровня свидетельствует о нарушении функции печени, служит критерием тяжести преэклампсии (гестоза) и определяет прогноз
ЛДГ	Повышение уровня свидетельствует о нарушении функции печени, может сочетаться с гемолизом и отражает тяжесть процесса
Количественное определение белка в моче за 24 часа	АГ с протенинурией должна рассматриваться как проявление преэклампсии (гестоза) (чистого или сочетанного с другой патологией почек). При протенинурии $> 2 \text{ г/сутки}$ – очень тщательное наблюдение, $> 3 \text{ г/сутки}$ – рассмотреть вопрос о прерывании беременности
Уровень мочевой кислоты	Увеличение уровня свидетельствует о развитии преэклампсии (гестоза)
Уровень креатинина сыворотки	Повышение уровня отражает тяжесть преэклампсии (гестоза) и диктует необходимость определения клиренса креатинина.

Выделяют также HELLP синдром, объединяющий гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и снижение числа тромбоцитов.

В последние годы проводится большое количество исследований, направленных на поиск новых специфичных и чувствительных методов ранней (доклинической) диагностики преэклампсии. В частности, установлено, что высокий уровень растворимой тирозин-киназы и низкая концентрация плацентарного фактора роста у беременных являются прогностическими факторами развития преэклампсии (Levine R.J., Karumanchi M., 2004).

Предложен метод ультразвукового исследования – доплерография маточных артерий на 20–22 неделе гестации у беременных с преэклампсией (Von Dedelszen P. et al., 2000). Повышение сосудистого сопротивления плацентарных артерий и аномалия формы волны кровотока маточных артерий у беременных свидетельствует о более высоком риске развития преэклампсии, чем у женщин, не имеющих отклонений при ультразвуковом исследовании (Pomuth V., et al., 2003).

Сочетание хронической (ранее существовавшей) гипертензии и гестационной гипертензии/преэклампсии.

При этом виде АГ после 20-й недели беременности предшествующая гипертензия усугубляется и возникает протеинурия. Преэклампсия встречается у 20–25% беременных с ранее существовавшей гипертензией.

Гипертензия может оставаться не классифицируемой в период беременности. Отнести эту АГ в ту или иную группу можно только после родоразрешения. Если повышение АД впервые выявляется после 20-й недели беременности и АД не нормализуется в течение 42 дней послеродового периода, то ретроспективно такая АГ будет отнесена к хронической (предшествующей) гипертензии, если АД нормализовалось – то к гестационной.

Тактика при хронической АГ у женщин, планирующих беременность

Около 50% беременностей не планируются женщинами заранее, поэтому в большинстве случаев женщины не обращаются за консультацией врача перед наступлением беременности.

У женщин с хронической АГ до наступления беременности целесообразно:

1) диагностировать причину гипертензии, исключить вторичный характер АГ (патологию почек, заболевания эндокринной или сосудистой системы);

2) следует уточнить степень гипертензии, наличие поражений органов-мишеней (гипертрофии левого желудочка, нефропатии), уточнить эффективность контроля АД с помощью немедикаментозных и лекарственных средств, выявить факторы, предрасполагающие к развитию преэклампсии. Это позволяет оценить риск беременности на фоне хронической АГ;

• Низкий риск – у большинства женщин с АГ 1-й и 2-й степени (АД 140–179/90–109 мм рт.ст.) (или АД 140–160/90–110 мм рт.ст. – Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных (2003), без поражения органов-мишеней. Риск сердечно-сосудистых осложнений за короткий период беременности у таких

больных низок, вероятность смерти матери и плода невелика.

• Риск высокий: при АГ 3-й степени (АД $\geq 180/110$ мм рт.ст.), наличии поражения органов-мишеней, тяжелой сопутствующей патологии (почечной патологии, сахарного диабета, системных заболеваний соединительной ткани) или отягощенного акушерского анамнеза (Рекомендации Европейского кардиологического общества по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных (2003)).

3) информировать женщину о тех антигипертензивных препаратах, применение которых на фоне беременности противопоказано или нежелательно; отменить эти препараты, если женщина их принимала ранее.

Препараты, противопоказанные во время беременности

• Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – риск задержки внутриутробного роста плода, развития острой почечной недостаточности плода или новорожденного, гипоплазии легких плода, гибели плода

• Антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) – нежелательные эффекты сходны с таковыми у ингибиторов АПФ – острая почечная недостаточность, гипоплазия легких; наибольшую опасность применение ингибиторов АПФ и АРА представляет во II и в III триместрах беременности

• Дилтиазем – у животных большие дозы оказывают фетотоксическое, тератогенное действие

• Ателолол – нередко вызывает задержку роста плода

• Резерпин и комбинированные препараты, в состав которых входит резерпин (адельфан, трирезид) – оказывают тератогенное и эмбриотоксическое действие. Перед родами препараты могут приводить к обструкции дыхательных путей, анорексии и летаргии плода

• Спиронолактон – обладает антиандрогенным эффектом, что может вызвать феминизацию у плода мужского пола

Лечение артериальной гипертензии во время беременности

Лечение беременных с АГ – трудная задача, так как при этом приходится учитывать влияние лечебных воздействий не только на организм беременной, но и на развивающийся плод. Вместе с тем, необходимо помнить, что жизнь и здоровье матери всегда приоритетны.

Цель лечения беременных с АГ – предупредить развитие осложнений, обусловленных высоким уровнем АД, обеспечить сохранение беременности, нормальное развитие плода и успешные роды (James P.R., Nelson-Piercy C., 2004).

Немедикаментозные методы лечения беременных с артериальной гипертензией практически не отличаются от таковых у других больных АГ и заключаются в отказе от табакокурения и употребления алкоголя, ограничении употребления соленых продуктов (однако резкое ограничение поваренной соли не рекомендуется, так как может привести к снижению маточно-плацентарного кровотока). Беременным с АГ рекомендуется употреблять в пищу больше овощей, фруктов, молочных продуктов с низким содержанием жира, рыбы, зерновых. Беременным с АГ рекомендуют некоторые ог-

раничение двигательной активности, отдых в положении на левом боку днем, чтобы избежать проявлений синдрома нижней полой вены. Вместе с тем, беременным не рекомендуется снижать массу тела, так как это может вызвать гипотрофию плода (Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ЕОГ-ЕОК, 2003).

Показания для назначения антигипертензивной лекарственной терапии беременным до настоящего времени окончательно не определены. Известно, что при отсутствии контроля АГ риск гибели плода в 10 раз выше, чем у женщин с нормальным АД или у больных с эффективным контролем АГ (Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy, 2001). Вместе с тем, резкое снижение АД у беременных может ухудшать маточно-плацентарный кровоток и вызывать целый ряд осложнений вплоть до задержки развития плода (Dadelszen P., et al., 2000).

Метаанализ серии клинических исследований, проведенный L.A.Magee с соавторами (1999), показал, что у беременных с мягкой хронической АГ антигипертензивная терапия предупреждает дальнейшее повышение АД, но не предотвращает развитие преэклампсии и перинатальной смерти плода независимо от вида используемой терапии. Проведено несколько многоцентровых клинических исследований, в которых сопоставлены результаты ведения беременных с хронической гипертензией легкой степени, получавших и не получавших антигипертензивную терапию. Медикаментозная терапия не уменьшила частоту развития преэклампсии, преждевременных родов, отслойки плаценты и не привела к снижению перинатальной смертности по сравнению с группой женщин, не получавших лечение (Ferrer R.L., et al., 2000; Abalos E., 2004). Показания для проведения лекарственной терапии АГ при I-й степени заболевания: наличие поражения органов-мишеней при хронической АГ или гестационная АГ (Mulrow C.D., et al., 2000). Существует точка зрения, что антигипертензивная терапия у беременных с мягкой и умеренной АГ снижает риск развития АГ 3-й степени независимо от выбора лекарственного препарата, но не снижает вероятность развития преэклампсии (Abalos E., et al., 2004).

По этическим соображениям плацебо-контролируемые клинические исследования лекарственной терапии по лечению беременных с тяжелой АГ отсутствуют. Антигипертензивная терапия, безусловно, показана беременным с высоким риском и может быть полезна для плода, так как позволяет продолжить беременность, что способствует адекватному развитию плода.

Показания к лекарственной терапии при АГ у беременных (Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ЕОГ-ЕОК, 2003):

- АД 170/110 мм рт. ст. и выше, либо признаки преэклампсии – показания для экстренной госпитализации; лекарственная терапия показана и, несомненно, полезна.

- АД 140/90 мм рт. ст. и выше при наличии хронической АГ, осложнившейся поражением органов-мишеней или гестационной АГ – показана лекарственная терапия.

- В остальных случаях порог, с которого рекомендуется начинать лечение – АД 150/95 мм рт. ст. и выше.

Лекарственная терапия

Применяемые во время беременности антигипертензивные препараты должны быть не только эффективными, но и безопасными для плода (Российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, 2004).

В России отсутствует классификация лекарственных препаратов по критериям безопасности для плода. Возможно применение шкалы градации риска применения лекарственных препаратов во время беременности, используемой в США и предложенной Комиссией по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами – Food and Drug Administration (FDA).

Средства категории А можно считать абсолютно безвредными для плода, однако среди антигипертензивных препаратов таких нет. Группа Х означает, что нет абсолютно никакой причины, оправдывающей применение этого лекарства при беременности. Однако среди антигипертензивных препаратов таких средств нет. Остальные гипотензивные препараты относятся к категориям В, С и D (табл. 2). Прием всех антигипертензивных препаратов может вызвать риск повреждения плода, поэтому в аннотации большинства препаратов есть предупреждение – «противопоказаны при беременности» или «разрешено применение с осторожностью».

Таблица 2

КАТЕГОРИИ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ, ИСПОЛЗУЕМЫХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ (СУПРЯГА О.М., 1999; КАРПОВ О.И., ЗАЙЦЕВ А.А., 2003)

Категория	Определение	Препараты
А	Контролируемые исследования показали отсутствие риска для плода человека	-
В	Отсутствие доказательств риска для плода человека. Наблюдения за животными не обнаружили риска для плода или такой риск выявлен, но нет доказательств связи риска с данным препаратом	Метилдопа Метопролол
С	Риск для плода не исключен. Результаты исследований на людях недостаточны для точного заключения. Исследования на животных выявили риск для плода. Польза от препарата может оправдать его назначение, несмотря на возможный риск.	Лабеталол Клонидин Атенолол Амлодипин Дилтиазем Нифедипин Ингибиторы АПФ, АРА (I триместр)
Д	Данные исследований показывают риск необратимых повреждений плода, однако польза от его применения для будущей матери может превысить потенциальный риск для плода	Ингибиторы АПФ, АРА (II, III триместр)
Х	Высокий риск врожденных аномалий или стойких повреждений плода. Не следует применять при беременности.	-

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ
(КОБАЛАВА Ж.Д., КОТОВСКАЯ Ю.В., 2001,
МОДИФИЦИРОВАННАЯ)**

Таблица 3

Препарат	Доза, мг / кратность применения
Препараты первой линии	
Метилдопа	250-500/ 3-4 (750 – 4000 мг в день)
Препараты второй линии (III триместр)	
Лабеталол	100-600 /2
Нифедипин SR (Кордипин ХЛ)	20-40 /1- 2
Амлодипин (Тенорекс)	5-10/1
Лацидипин	1-2/1
Метопролол	25-50/1-2
Препараты третьей линии	
Метилдопа + препарат второй линии	
Клонидин	0,075-0,15 /2-4 (до 1,2 мг в день)

В первые два триместра беременности противопоказаны к применению все антигипертензивные препараты, кроме метилдопа. В третьем триместре беременности возможно использование и других антигипертензивных препаратов.

Метилдопа – препарат первого ряда в лечении беременных с АГ, так как он безопасен для матери и плода. Препарат практически не ухудшает маточно-плацентарный кровоток, и длительное наблюдение педиатров за детьми, родившимися у женщин, использовавших этот препарат, не выявило нежелательных последствий этой терапии (Rudnicki M. et al., 2000). Европейские рекомендации по лечению сердечно-сосудистых заболеваний у беременных (2003) рекомендуют использование высоких доз этого препарата (до 4г/сут за 3-4 приема).

Бета-адреноблокаторы. По мнению ряда исследователей α - β -блокатор лабеталол, наряду с метилдопа, может широко применяться у беременных (Koren G. et al., 1998). Атенолол может вызывать задержку развития плода и не рекомендуется для применения у беременных (уровень доказательности В) (Easterling T.R., et al., 1999). Метопролол и небиволол с осторожностью могут применяться при беременности, если риск для матери превышает потенциальный риск для плода (О.Н.Карнов, А.А.Зайцев 2003). L.A.Magee и L.Duley в 2004 году проанализировали результаты применения бета-блокаторов у беременных с АГ и показали, что эти препараты в 3 раза снижают риск развития тяжелой АГ, но увеличивают риск брадикардии плода и задержки развития плода. Сравнение этих препаратов с метилдопа не выявило преимуществ бета-адреноблокаторов.

Антагонисты кальция. По мнению некоторых исследователей, антагонисты кальция оказывают у беременных более выраженный антигипертензивный эффект, чем бета-адреноблокаторы (Magee L.A., et al., 1999). Имеется опыт успешного применения антагонистов кальция в III триместре беременности. Эти препараты эффективно снижают АД у беременных женщин с АГ, в том числе с преэклампсией, без серьезных негативных последствий для плода (Magee L.A., 2001). Исследование, проведенное R.Bortolus и соавторами (2000) показало, что применение антагонистов кальция в I триместре не выяви-

ло тератогенности. К положительным свойствам этих препаратов следует отнести то, что раннее применение их снижает частоту развития тяжелого гестоза и других осложнений у матери и плода (Верткин А.Л. и соавт., 2003). Наибольший опыт накоплен в отношении успешного применения нифедипина (Magee L.A., 2001). Нифедипин (кордипин), амлодипин (тенорекс) и лацидипин можно с осторожностью применять при лечении беременных с АГ во II и в III триместрах, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. Однако, следует избегать применения нифедипина сублингвально, так как это может вызвать резкое снижение маточно-плацентарного кровотока (Европейские рекомендации, 2003).

Клонидин используется чаще в качестве терапии третьего ряда в III триместре беременности в суточной дозе до 1,2 мг. При использовании на ранних сроках беременности выявлена эмбриотоксичность (Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г., 2004).

Диуретики. Целесообразность применения мочегонных препаратов у беременных противоречива. Существует опасение, что уменьшение объема циркулирующей плазмы может способствовать развитию преэклампсии. Преэклампсия является противопоказанием к назначению диуретиков. Диуретики (гидрохлоротиазид) у беременных используются, как правило, в комбинации с другими лекарственными средствами во II и III триместрах беременности по строгим показаниям. Фуросемид применяется при патологии почек и сердечной недостаточности (Явелов И.С., 2003).

Неотложная терапия артериальной гипертензии 3-й степени

Европейские рекомендации по лечению сердечно-сосудистой патологии у беременных (2003) рекомендуют в этом случае использование парентерального введения гидралазина, лабеталола или нифедипина. Целесообразность использования сульфата магния при тяжелой преэклампсии и эклампсии в настоящее время установлена, хотя механизм этого положительного влияния до конца не ясен. Не следует одновременно применять сульфат магния и антагонисты кальция из-за опасности развития выраженной гипотензии вследствие возможного синергизма (Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии ЕОГ-ЕОК, 2003). При ухудшении состояния матери на фоне преэклампсии/эклампсии показано экстренное родоразрешение.

По данным метаанализа, проведенного L.Duley и D.J. Henderson-Smart (2004) при лечении тяжелой АГ у беременных не выявлено преимуществ какого-либо препарата. Гидралазин обычно используется в дозе 5 мг в/м или 10 мг в/в, при необходимости введение препарата можно повторить через 20 минут, затем введение со скоростью 3-10 мг/час. Доза лабеталола 10-20 мг в/в, при недостаточном эффекте повторить введение через 10 минут, затем возможно введение со скоростью 1-2 мг/час (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., 2001; Верткин А.Л. и соавт., 2003). Однако, как считают B.Sibaï и M.Kupfermine (2005), применение гидралазина ассоциируется с большей частотой побочных эффектов у матери по сравнению с лабеталолом и нифедипином. Внутривенный путь введения препаратов предпочтительнее

при острой тяжелой АГ, так как позволяет легче контролировать АД. При снижении АД можно прекратить введение препарата (или уменьшить скорость его введения), что позволяет предотвратить развитие гипотензии (Gifford R.W. et al., 2000).

Прогностическое значение артериальной гипертензии у беременных

Существует точка зрения, что развитие гестационной гипертензии является не только проявлением генетической предрасположенности к этой патологии и следствием неблагоприятного течения обстоятельств, но этот вид гипертензии предрасполагает к развитию эссенциальной АГ у женщины в последующем, тем самым является предиктором развития ГВ (Pirkin F.B., 2001). Это заключение основано на результатах длительного проспективного наблюдения за женщинами, у которых во время беременности наблюдалась АГ (Marin R. et al., 2000).

В 2005 году агентство Рейтер опубликовало данные о том, что женщины, у которых во время беременности возникает артериальная гипертензия, имеют более высокий риск смерти от ишемической болезни сердца в будущем. Этот вывод основан на результатах проспективного наблюдения за 325 женщинами, у которых во время беременности (в периоде с 1931 по 1947 годы) выявлялась АГ. Группу сравнения составили 629 нормотензивных во время беременности женщин. В период до 1996 года в обеих группах женщины анализировались причины смерти. Частота смерти от ишемической болезни сердца у женщин, страдавших от АГ во время беременности, составила 24,3%, а в группе контроля 14,6%. Частота смерти от cerebro-vasкулярных осложнений составила 9,5% в основной группе и 6,5% в группе сравнения.

Таким образом, развитие артериальной гипертензии у беременных можно рассматривать как проявление эндотелиальной дисфункции, которая в последующем может приводить к увеличению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них (Geirsson R.T., 2005).

Список литературы

1. Верткин А.Л., Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В. Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению // Российский кардиологический журнал. 2003. Т. 3. С. 59-65.
2. Карпов О.Н., Зайцев А.А. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации. СПб.: «Издательство Диалог», 2003. 352 с.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия 2000. М. 2001. С. 108.
4. Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г. Артериальная гипертензия и ассоциированные расстройства при беременности // Сердце. 2004. Т.1. №5. С. 17-19.
5. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии (Российские рекомендации (второй пересмотр) М. 2004. С. 19.
6. Савельева Г.М. Акушерство. Москва: Медицина. 2000. С. 328.
7. Сурица О.М. Антигипертензивная лекарственная терапия у беременных // Российский медицинский журнал. 1999. №5. С. 41-43.
8. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада. 1999. С. 815.

9. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., HendersonSmart D.J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy // Cochrane Rev Abstract - 2004.
10. Bobst S.M., Day M.-C., Gilstrap L. C., et al. Maternal autoantibodies from preeclamptic patients activate angiotensin receptors on human mesangial cells and induce interleukin-6 and plasminogen activator inhibitor-1 secretion // Am. J. Hypert. 2005. <http://www.sciencedirect.com>
11. Brown M.A., Reiter L., Smith B., et al. Measuring blood pressure in pregnant women: a comparison of direct and indirect methods // Am. J. Obstet. Gynecol. 1994. Vol.171. P. 661-667.
12. Chappell L.C., Seed P.T., Briley A.L., et al. Effects of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women of increased risk: a randomized trial // Lancet - 1999. Vol.354. P. 810-816.
13. Clapp J.F.III., Capeless E. Cardiovascular function before, during and after first and subsequent pregnancies // Am. J. Cardiol. 1997. Vol. 80. P. 1469-1473.
14. Daddelsen 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. Vol. 355. P. 87-92.
15. Dekker G.A., Sibai B.M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia current concepts // Am. J. Obstet. Gynecol. 1998. Vol.179. P. 1359-1375.
16. Duley L., HendersonSmart D.J. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy // Cochrane Rev Abstract - 2004.
17. Easterling T.R., Brateng D., Schmucker B. et al., Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension // Obstet. Gynecol. 1999. Vol. 93. P. 725-733.
18. Elkayam U., Gleicher N. Hemodynamics and cardiac function during normal pregnancy and puerperium. In: Elkayam U., Gleicher N., editors. Cardiac problems in pregnancy. New York: Wiley; 1998. P. 3-19.
19. Ferrer R.L., Sibai B.M., Mulrow C.D., et al. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review // Obstet. Gynecol. 2000. Vol.96, 2 suppl.S. P. 849-860.
20. Geirsson R.T. et al. Hypertension in pregnancy raises risk of later cardiac death // BJOG 2005. Vol.112. P. 286-292.
21. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy 2000, P. 38.
22. Greenwood J.P., Scott E.M., Stoker J.B., et al. Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancy in humans // Circulation - 2001. Vol. 104. P. 2200-2204.
23. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension // J. Hypertens. 2003. Vol.21. P. 1011-1053.
24. Hayman R. Hypertension in pregnancy // Curr. Obstet. Gynaecol. - 2004. Vol. 14, N1. P. 1-10.
25. Homuth V., Dechend R., Luft F.C. When should pregnant women with an elevated blood pressure be treated? // Nephrol. Dial. Transplant. 2003. Vol.18. P. 1456-1457.
26. James P.R., Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during and after pregnancy // Heart. 2004. Vol.90. P. 1499-1504.
27. Koren G., Pastuszak A., Ito S. Drugs in pregnancy // New Engl. J. Med. 1998. Vol.338, N 16. P. 1128-1137.
28. Longo S.A., Dola C.P., Pridjian G. Preeclampsia and eclampsia revisited // South Med. J. 2003. Vol. 96, N 9. P. 894-899.
29. Lenfant C. Management of hypertension in pregnancy // J. Clin. Hypertens. 2001. Vol.3, N2. P. 71-72.
30. Levine R.J., Karumanchi N. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 672-683.
31. Magee L.A., Ornstein M.P., von Daddelsen P. Management of hypertension in pregnancy // BMJ 1999. Vol. 318. P. 1332-1336.
32. Magee L.A. Treating hypertension in women of child-bearing age during pregnancy // Drug Safety. 2001. Vol.24, N6. P. 457-474.

33. Magee L.A., Duley L. Oral betablockers for mild to moderate hypertension during pregnancy // *Cochrane Rev. Abstract* – 2004.
34. Marin R., Gorostidi M., Portal C.G., et al. Long-term prognosis of hypertension in pregnancy // *Hypertens. Pregnancy*. 2000. Vol.19. P. 199-209.
35. McCowan L.M., Buist R.G., North R.A., et al. Perinatal mortality in chronic hypertension // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1996. Vol.103. P. 123-129.
36. Mulrow C.D., Chiquette E., Ferrer R.L., et al. Management of chronic hypertension during pregnancy // *Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report* 2000. P. 208.
37. Ness R., Markovic N., Bass D. et al. Family history of hypertension, heart disease and stroke among women who develop hypertension in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol.102, N6. P. 1366-1371.
38. Pickering T.G. How should blood pressure be measured during pregnancy? // *J. Clin. Hypertens.* 2005. Vol.7, N1. P. 46-49.
39. Pipkin F.B. Risk factors for preeclampsia // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344, N 12. P. 925-926.
40. Pre-eclampsia Community Guideline (PRECOG) // *BMJ* 2005. Vol.330, N 7491. P. 576-580.
41. Roberts J. Endothelial dysfunction in preeclampsia // *Semin. Reprod. Endocrinol.* 1998. Vol.16. P.5-15.
42. Roberts J.M., Hubel C.A. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? // *Lancet.* 1999. Vol.354. P. 788-789.
43. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Confidential enquiry into maternal deaths in the United Kingdom. Why mothers die. London, 2001.
44. Saudan P., Brown M.A., Budelle M.L., et al. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? // *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 105. P. 1177-1184.
45. Shennan A., Gupta M., Halligan A., et al. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV measured by mercury sphygmomanometry // *Lancet.* – 1996. Vol. 347. P. 139-142.
46. Sibai B.M., Lindheimer M.D., Hauth J. et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 667-671.
47. Sibai B., Dekker G., Kupfermine M. Pre-eclampsia // *Lancet.* 2005. Vol.365, N 9461. P. 785-799.
48. The Task Force on the Management of cardiovascular Diseases During Pregnancy on European Society of Cardiology. Expert consensus documents on management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Eur. Heart J.* 2003. Vol.24. P. 761-781.
49. Waker J.J. Pre-eclampsia // *Lancet.* 2000. Vol. 356. P. 1260-1265.
50. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy // *J. Clin. Hypertens.* 2001. Vol. 3, N2. P. 75-88.
51. Zareian Z. Hypertensive disorders of pregnancy // *Intern. J. Gynecol. Obstet.* 2004. Vol.87, N2. P. 194-198.