Эффективность различных антагонистов кальция дигидропиридинового ряда в составе комплексной терапии гестоза

Ю.Э. Доброхотова, Э.М. Джобава, А.В. Степанян, Д.Н. Алиева

Кафедра акушерства и гинекологии Московского факультета РГМУ

Проблема патологического течения беременности, в частности гестоза, является одной из актуальных в акушерской практике. За последние 10 лет, несмотря на очевидные достижения в изучении различных аспектов патогенеза гестоза и разработке новых методов диагностики, существенного прогресса в эффективности терапии и профилактики гестоза не отмечается. Гестоз по-прежнему является одним из основных осложнений беременности и родов. В России гестоз стабильно являлся третьей по частоте причиной материнской и перинатальной смертности, обусловливая от 11,8 до 14,8% случаев смертности. Однако за последние 5 лет отмечен рост этого показателя на 7,5%, что в основном связано с **артериальной гипертензией** (АГ) во время беременности и ее осложнениями.

Известно, что при гестозе классическая триада Цангенмейстера (отеки, протеинурия и АГ) диагностируется только в 50–60% случаев. Зачастую же гестоз характеризуется атипичным, стертым или моносимптомным течением, что приводит к несвоевременности диагностики и лечения и в конечном счете к риску неблагоприятного исхода. Считается, что высокий уровень материнской и перинатальной смертности в основном обусловлен АГ, что придает особое значение изучению проблемы повышенного **артериального давления** (АД) во время беременности.

Лечение гестационной АГ должно быть комплексным, дифференцированным и патогенетически обоснованным (при этом надо учитывать, что акушеры ограничены в выборе современных гипотензивных средств из-за опасности тератогенного и эмбриотоксического действия). Гипотензивная терапия должна быть индивидуально подобранной и направленной на физиологическую нормализацию гемодинамических нарушений. При коррекции АГ следует учитывать не только фармакологические свойства назначаемых гипотензивных препаратов, но и индивидуальные гемодинамические нарушения у беременной. В индивидуализации средств и методов терапии может помочь тщательный анализ данных **суточного мониторирования АД** (СМАД) и параметров центральной и периферической гемодинамики. Сопоставление результатов этих исследований позволяет подобрать терапию, наиболее подходящую конкретной пациентке. В табл. 1 представлены характеристики основных **типов гемодинамики** и подходы к гипотензивной терапии в соответствии с патогенезом гипертензионного синдрома.

Для лечения АГ у пациенток с гестозом на сегодняшний день применяются три основных класса препаратов:

- центральные стимуляторы α-адренорецепторов;
- β-блокаторы;
- антагонисты кальция.

Эти препараты разрешены к применению во время беременности, а их безопасность подтверждена в многочисленных многоцентровых исследованиях.

Таблица 1. Тактика лечения гестационной АГ при различных типах гемодинамики

Тип гемодинамики	Характеристика	Принцип лечения	Препараты выбора
Гиперкинетический	Тахикардия, высокий сердечный выброс, высокое систолическое и пульсовое АД	Снижение АД без влияния на ОПСС	Селективные β-блокаторы
Гипокинетический	Низкий сердечный выброс, повышение ОПСС, снижение пульсового АД, компенсаторная тахикардия	Устранение артериолоспазма и увеличение сердечного выброса	Центральные стимуляторы α-адренорецепторов, антагонисты кальция
Эукинетический	Повышение ОПСС при нормальном сердечном выбросе, высокое систолическое и диастолическое АД	Снижение ОПСС без влияния на сердечный выброс	Центральные стимуляторы α-адренорецепторов

Обозначение: ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление.

Традиционно в лечении гестоза применяется антагонист кальция **Кордафлекс** 20 мг (нифедипин). Мало влияя на сердце, Кордафлекс действует в основном как вазодилататор. При этом не только эффективно снижается как систолическое (САД), так и диастолическое АД (ДАД), но и появляются признаки постепенного перехода к эукинетическому типу гемодинамики. Принципиально важным является тот факт, что изменение типа кровообращения происходит плавно, не ухудшая состояние фетоплацентарной системы.

В настоящее время появилась новая форма Кордафлекса – таблетки с контролируемым высвобождением **Кордафлекс РД**. Кордафлекс РД быстро и почти полностью (на 90%) всасывается из желудочно-кишечного тракта после приема внутрь, его относительная биодоступность составляет около 60%. Максимальная концентрация в плазме крови равна 29,4 ± 12,0 мг/мл, концентрация в плазме крови достигает плато через 7,4 ± 6,4 ч после приема каждой дозы. Период полувыведения Кордафлекса РД составляет 28 ч.

При разработке формы Кордафлекс РД была выбрана кинетика высвобождения нулевого порядка, чтобы обеспечить постоянную скорость высвобождения действующего вещества. После растворения в желудке наружного слоя таблетки на поверхности ее ядра начинает формироваться гелеподобный слой, который предотвращает дальнейшее увлажнение и последующее немедленное растворение таблетки. После того как слой геля сформировался, включаются два процесса. В ходе первого из них гель дает возможность дополнительному количеству воды проникнуть внутрь таблетки, расширяя слой геля в таблетке, а молекулы нифедипина по осмотическому градиенту диффундируют в просвет кишечника. В ходе второго процесса внешний слой геля начинает растворяться и диффузия нифедипина осуществляется за счет эрозии таблетки. Эрозия и формирование слоя геля находятся в состоянии равновесия до полного растворения таблетки. Благодаря этому механизму Кордафлекс РД обеспечивает 24-часовой контроль АД при приеме 1 раз в день. Препарат не влияет на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и хорошо переносится пациентами.

Материал и методы

Нами были обследованы 65 пациенток с гестозом, нефропатией II степени и наличием гипертензионного синдрома. Уровень САД на момент поступления в стационар составлял в среднем 174 мм рт. ст., а ДАД –

112 мм рт. ст. Сроки гестации составляли 27–34 нед.

Для оценки типа гемодинамики пациенткам проводилась реография, а также суточное мониторирование АД.

Всем пациенткам проводилась традиционная терапия гестоза, а гипотензивная терапия назначалась в соответствии с типом гемодинамики. У 28 беременных (43%) с данной патологией выявлен гипокинетический тип кровообращения, у 21 (32%) – гиперкинетический, а у 16 (25%) – эукинетический. Беременные с гиперкинетическим типом гемодинамики получали селективный β-блокатор Эгилок ретард (метопролол) по 50–75 мг в сутки в зависимости от исходного уровня АД. Пациенткам с гипокинетическим типом гемодинамики назначали центральный стимулятор α-адренорецепторов Допегит (метилдопа) по 750 мг в сутки и один из блокаторов кальциевых каналов – нифедипин (таблетки с контролируемым высвобождением Кордафлекс РД 40 мг) или амлодипин (Кардилопин 5 мг). Пациентки с эукинетическим типом гемодинамики получали Допегит в дозе 500 мг в сутки.

Результаты и обсуждение

При **гиперкинетическом типе** кровообращения, характеризующемся тахикардией, высоким сердечным выбросом, повышением САД и пульсового АД, наиболее показаны β-адреноблокаторы, в частности Эгилок (метопролол). Безусловно, предпочтительнее ретардная форма, которая позволяет поддерживать терапевтическую концентрацию препарата в крови на протяжении более длительного времени. Эффективность β-блокаторов обусловлена, прежде всего, отрицательным хронотропным и инотропным действием, благодаря которому уменьшается ЧСС и сердечный выброс. С 3–4-х суток рекомендуется добавить к лечению блокаторы кальциевых каналов, что позволяет не только значительно усилить гипотензивный эффект, но и существенно снизить потребность миокарда в кислороде. У 15 пациенток с гиперкинетическим типом кровообращения на фоне монотерапии метопрололом отмечалась неудовлетворительная динамика АД: сохранялись высокие уровни САД и ДАД, а также выраженная суточная вариабельность АД. Эти пациентки были разделены на две подгруппы: семи из них был назначен Кордафлекс РД 40 мг 1 раз в сутки, а восьми – Кардилопин 5 мг 1 раз в сутки.

У женщин с **гипокинетическим типом** кровообращения лечение АГ является наиболее сложным, так как у этой группы пациенток высокое ОПСС сопровождается снижением сердечного выброса и, соответственно, компенсаторной тахикардией. В этом случае патогенетически обоснованной является комбинированная терапия, включающая в себя Допегит и нифедипин. Допегит снижает ОПСС, несколько увеличивая сердечный выброс, в то время как нифедипин уменьшает синтез тромбоксана и агрегацию тромбоцитов. На фоне проводимой терапии, сочетающейся с коррекцией гиповолемии, может происходить переход от гипокинетического к эукинетическому типу гемодинамики с нормализацией параметров гемодинамики.

Для **эукинетического типа** кровообращения характерно повышение ОПСС при нормальном сердечном выбросе, поэтому препаратами выбора считают стимулятор центральных α-адренорецепторов Допегит и антагонисты кальция (при отсутствии тахикардии).

Через 7 и 14 дней после начала лечения всем пациенткам повторно проводили СМАД и исследование параметров гемодинамики. Во всех группах отмечалась положительная динамика АД, ОПСС, ЧСС и суточной вариабельности АД, причем между группами, получавшими Кордафлекс РД и Кардилопин, не было статистически достоверных различий (табл. 2).

Таблица 2. Влияние различных схем гипотензивной терапии на САД

Терапия	САД, мм рт. ст. при поступлении	через 7 дней терапии	через 14 дней терапии
Эгилок ретард + Кордафлекс РД	174	156	139
Эгилок ретард + Кардилопин	172	154	138
Допегит + Кордафлекс РД	159	145	134
Допегит + Кардилопин	162	146	132

Наиболее сложно поддается лечению АГ у лиц с гипокинетическим типом кровообращения. У этих пациенток изначально наблюдаются более высокие уровни САД и ДАД, и им чаще всего необходима комплексная гипотензивная терапия, включающая препараты различных групп. В нашем исследовании у пациенток с гипокинетическим типом гемодинамики эффект от терапии, включавшей β-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов, не был достигнут в 3 случаях (1 – при приеме Кардилопина, 2 – Кордафлекса РД). Этим пациенткам дополнительно назначали Допегит и увеличивали первоначальные дозы препаратов.

Таким образом, Кордафлекс РД продемонстрировал свою гипотензивную эффективность в терапии гестоза и хорошо переносился пациентками. Длительный период полувыведения позволяет принимать препарат 1 раз в сутки. Так как Кордафлекс РД не вызывает тахикардии – побочного действия, характерного для препаратов дигидропиридинового ряда, он может (наряду с Допегитом) применяться в качестве монотерапии у пациенток с эукинетическим типом гемодинамики.

На основе полученных данных мы можем сделать выводы, что Кордафлекс РД в составе комплексной терапии гестоза эффективно снижает АД, улучшает параметры ОПСС и суточной вариабельности АД, хорошо переносится.

Рекомендуемая литература

Абрамченко В.В. Фармакотерапия гестоза. СПб.: СпецЛит, 2005. С. 84–135.

Николаев Д.В., Пушкин С.В., Гвоздикова Е.А., Смирнов А.В. Полисегментные методы в биоимпендансометрии: Сб. статей. М.: НТЦ "Медасс", 2004.

Савельева Г.М. Акушерство. М.: Медицина, 2000.

Шифман Е.М. Преэклампсия. Эклампсия. HELLP-синдром. М.: ИнтелТек, 2002.

Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smart D.J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review) // Cochrane Database Syst Rev. 2007. № 1. CD002252.

Bortolus R., Ricci E., Chatenoud L., Parazzini F. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months // BJOG. 2000. V. 107. № 6. P. 792–794.