

МЕСТО β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ТЕРАПИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Р.И. Стрюк*, Я.В. Брыткова

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова.
127473 Москва, ул. Делегатская, 20/1

Место β -адреноблокаторов в терапии кардиоваскулярных заболеваний у беременных женщин

Р.И. Стрюк*, Я.В. Брыткова

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова. 127473 Москва, ул. Делегатская, 20/1

У беременных женщин с кардиоваскулярной патологией (артериальная гипертензия, аритмии, синдром Марфана, гипертрофическая кардиомиопатия) применяют высокоселективные β -адреноблокаторы (β -АБ). β -АБ по классификации безопасности пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration) относятся к категории C, и их назначение в различных клинических ситуациях отвечает принципу «риск–польза». Кроме того, следует мониторировать состояние плода и новорожденного, так как препараты этой группы способны вызвать брадикардию, гипогликемию, апноэ и метаболические расстройства, но риск возникновения этих состояний крайне низок, а клиническая эффективность β -АБ — высокая.

Ключевые слова: β -адреноблокаторы, беременность, безопасность для плода, артериальная гипертензия, аритмии, синдром Марфана, гипертрофическая кардиомиопатия.
РФК 2012;8(5):699–702

The role of beta-blockers in the treatment of cardiovascular diseases in pregnant women

R.I. Striuk*, Ya.V. Brytkova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Highly selective β -adrenoblockers (β -AB) are used in pregnant women with cardiovascular diseases (arterial hypertension, arrhythmia, Marfan syndrome, hypertrophic cardiomyopathy). β -AB fall into the category C according to safety classification of Food and Drug Administration (US FDA). Their prescription in different clinical situations meets the principle of "risk–benefit". Fetus and newborn status should be monitored because β -AB can cause bradycardia, hypoglycemia, apnea and metabolic disorders. The risk of these side effects is extremely low, while β -AB clinical efficacy is high.

Key words: β -adrenoblockers, pregnancy, safety for the fetus, arterial hypertension, arrhythmia, Marfan syndrome, hypertrophic cardiomyopathy.

Rational Pharmacother. Card. 2012;8(5):699–702

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): rstriuk@list.ru

По данным официальной статистики в Российской Федерации частота сердечно-сосудистых заболеваний на 100 женщин, закончивших беременность, составляет более 10%, в странах Западной Европы сердечно-сосудистые заболевания осложняют течение беременности у 0,2–4% женщин, и число пациенток, у которых возникают проблемы со стороны сердца во время беременности, увеличивается [1,2]. Среди кардиоваскулярной патологии преобладающее место занимает артериальная гипертензия (АГ) и различные нарушения сердечного ритма, значительно реже — врожденные и приобретенные пороки сердца, в том числе скорректированные в разном возрасте. Женщины, имеющие заболевание сердечно-сосудистой системы, входят в группу риска развития осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода, и увеличения неблагоприятных перинатальных исходов.

Риск сердечно-сосудистых осложнений у беременных женщин

Эксперты Европейского общества кардиологов предложили модифицированную классификацию риска сердечно-сосудистых осложнений у беременных (табл. 1), которую рассматривают на основании наличия сердечно-сосудистых событий (табл. 2) [3].

Данная классификация имеет выраженную практическую направленность, поскольку позволяет уже в период планирования беременности разработать диагностическую и ле-

чебную тактику с целью успешного ведения беременной женщины на всех этапах гестации. В случае необходимости, исходя из конкретной клинической ситуации, женщине в период беременности может потребоваться медикаментозная терапия, при этом следует учитывать, что любые терапевтические вмешательства оказывают действие не только на

Таблица 1. Модифицированная классификация риска сердечно-сосудистых осложнений у беременных женщин, предложенная ВОЗ: принципы [3]

Класс риска	Риск осложнений
I	Риск смерти матери не увеличен; риск развития осложнений не увеличен или увеличен незначительно.
II	Небольшое увеличение риска материнской смертности или умеренное увеличение риска осложнений.
III	Значительное увеличение риска материнской смертности или вероятности развития тяжелых осложнений. Рекомендуется консультация специалиста. Необходимо интенсивное наблюдение кардиологом и акушером во время беременности и родов и в послеродовом периоде.
IV	Крайне высокий риск материнской смертности и развития тяжелых осложнений. Беременность противопоказана. В случае беременности рекомендуется ее прерывание. Если женщина решит сохранить беременность, необходимо интенсивное наблюдение (как при III классе)

Сведения об авторах:

Стрюк Раиса Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Брыткова Яна Валерьевна — к.м.н., ассистент той же кафедры

Таблица 2. Модифицированная классификация риска сердечно-сосудистых осложнений у беременных женщин, предложенная ВОЗ: практическое применение [3]

Состояния, при которых риск осложнений соответствует I классу ВОЗ	
Неосложненный небольшой или легкий	
- стеноз легочной артерии	
- открытый артериальный проток	
- пролапс митрального клапана	
Успешно оперированные простые пороки (дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, аномалии легочных вен)	
Изолированные предсердные или желудочковые экстрасистолы	
Состояния, при которых риск осложнений соответствует II или III классам ВОЗ	
ВОЗ II (если состояние удовлетворительное и отсутствуют осложнения)	
Неоперированный дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки	
Оперированная тетрада Фалло	
Большинство аритмий	
ВОЗ II–III (в зависимости от особенностей пациентки)	
Легкое нарушение функции левого желудочка	
Гипертрофическая кардиомиопатия	
Порок клапана сердца, который не был отнесен к классу I или IV	
Синдром Марфана без дилатации аорты	
Диаметр аорты <45 мм у пациенток с двустворчатым аортальным клапаном	
Оперированная коарктация аорты	
ВОЗ III	
Искусственный клапан сердца	
Системный правый желудочек	
Кровообращение Фонтана	
Неоперированный цианотический порок сердца	
Другие сложные врожденные пороки сердца	
Дилатация аорты до 40–45 мм при синдроме Марфана	
Дилатация аорты до 45–50 мм у пациенток с двустворчатым аортальным клапаном	
Состояния, при которых риск осложнений соответствует IV классу ВОЗ (беременность противопоказана)	
Легочная артериальная гипертензия любой этиологии	
Тяжелая дисфункция левого желудочка (фракция выброса <30%, функциональный класс III–IV по NYHA)	
Перипартальная кардиомиопатия в анамнезе с остаточным нарушением функции левого желудочка	
Тяжелый митральный стеноз, тяжелый аортальный стеноз с клиническими симптомами	
Синдром Марфана с дилатацией аорты >45 мм	
Дилатация аорты >50 мм у пациенток с двустворчатым аортальным клапаном	
Тяжелая коарктация аорты	

Таблица 3. Уровни доказательности

Уровень А	Результаты нескольких рандомизированных клинических исследований или мета-анализа
Уровень В	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень С	Общее мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

мать, но и на плод. Соответственно, медикаментозная терапия, улучшающая состояние матери, может сопровождаться ухудшением состояния ребенка, а в некоторых случаях — даже внутриутробной смертью плода. С другой стороны, без-опасный для плода метод лечения может оказаться суб-оптимальным для женщины.

Проспективные или рандомизированные клинические исследования у беременных женщин практически отсутствуют, поэтому уровень доказательности медикаментозного воздействия в большинстве случаев соответствует уровню С (табл. 3). С учетом вышеизложенного врач должен подходить к назначению женщине любого лекарственного препарата в период гестации с позиций оценки «польза–риск».

В настоящее время для оценки безопасности влияния лекарственного средства на плод мы используем классификацию пищевых продуктов и лекарственных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA) [4]. 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 его 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.

Применение β-адреноблокаторов при беременности

В лечении ряда сердечно-сосудистых заболеваний у беременных нашли применение β-адреноблокаторы (β-АБ), создателям которых в 1988 г. была присуждена Нобелевская премия. Необходимо помнить, что β-АБ неоднородны как в отношении клинических эффектов, так и фармакологических свойств. Важнейшей характеристикой β-АБ является степень их кардиоселективности. Селективные β-АБ преимущественно воздействуют на β₁-адренорецепторы сердца и в меньшей степени связываются с β₂-адренорецепторами сосудов. Так, степень кардиоселективности (влияние на β₂/β₁ адренорецепторы) у одного из старейших β-АБ — атенолола — равна 1:35, у метопролола — 1:20, у бисопролола — 1:75, в то время как у неселективного пропранолола индекс кардиоселективности

равен 1,8:1. Степень влияния β -АБ на рецепторы сосудов имеет важное клиническое значение. Известно, что катехоламины могут оказывать как сосудосуживающее (через α -адренорецепторы), так и сосудорасширяющее (через β_2 -адренорецепторы) воздействие на периферические артерии. В условиях, когда β_2 -адренорецепторы заблокированы, облегчается вазоконстрикторный эффект катехоламинов, опосредуемый через α -адренорецепторы. Таким образом, чем меньше кардиоселективность β -АБ, тем в большей степени заблокированы β_2 -адренорецепторы и тем более выражен вазоконстрикторный эффект, что проявляется повышением периферического сосудистого сопротивления. С последним связывают не только неблагоприятные метаболические эффекты β -АБ, но и возможность отрицательного влияния на физиологическое течение беременности и состояние плода, что в большей степени присуще одному из старейших β -АБ — атенололу, который по классификации FDA является препаратом группы D и его не рекомендуют назначать при беременности. Все остальные кардиоселективные β -АБ (метопролол, бисопролол) в соответствии с классификацией FDA отнесены к категории C. Тем не менее, при назначении даже высокоселективных β -АБ необходимо учитывать тот факт, что они могут вызвать задержку внутриутробного развития плода вследствие снижения маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока и индукцию преждевременной родовой деятельности, в связи с чем их рекомендуют назначать со второго триместра беременности. Необходимо также мониторировать состояние плода и новорожденного, так как препараты этой группы способны вызвать брадикардию, гипогликемию, апноэ и метаболические расстройства. Вместе с тем, частота этих неблагоприятных явлений достаточно низкая, и при необходимости назначения β -АБ рассматривается в категории «риск–польза».

Так при каких же заболеваниях сердечно-сосудистой системы мы вынуждены использовать β -АБ в период беременности? Прежде всего, речь должна идти о применении препаратов этой группы при артериальной гипертонии (АГ), которая диагностируется у женщин во время беременности в разных регионах России от 7% до 29%. В Западной Европе АГ встречается примерно у 15% беременных и остается ведущей причиной материнской, фетальной и неонатальной смертности в развивающихся и индустриально-развитых странах [5,6]. У женщин с АГ выше риск тяжелых осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода. При анализе 15945 родов, среди которых у 888 (5,5%) женщин была АГ, исследователи достоверно чаще отметили преждевременные роды, отслойку нормально расположенной плаценты, увеличение числа случаев оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, низкую оценку новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин <7 баллов, массу новорожденного ≤ 2500 г, необходимость интенсивной терапии новорожденных, незрелость и недоношенность плода, родовую травму, неонатальную смертность [7].

Польза и риск антигипертензивной терапии у пациенток с легкой и умеренной гипертонией (систолическое АД 140–169

мм рт. ст. и диастолическое АД 90–109 мм рт. ст.) продолжают дискутироваться. Вместе с тем общепризнанной позицией в отношении начала антигипертензивной терапии у беременных является уровень АД, превышающий 150/95 мм рт.ст. при отсутствии поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. Во всех остальных случаях, включая гестационную АГ и преэклампсию, медикаментозная терапия проводится при АД 140/90 мм рт.ст. [8]. Вопросы медикаментозной терапии АГ при беременности достаточно сложны, спектр антигипертензивных препаратов узкий, так как любое воздействие, в том числе медикаментозное, как уже было сказано выше, может отрицательно влиять на плод, а при благоприятном влиянии на плод лекарственный препарат может оказаться субоптимальным для матери. Тем не менее, проведенный недавно анализ эффективности антигипертензивной терапии у беременных с легкой и умеренной АГ (всего 46 исследований/4282 женщин и 28 исследований/3200 женщин) показал, что назначение одного или более антигипертензивных препаратов приводило к снижению в 2 раза риска развития тяжелой АГ [19 исследований/2409 женщин; относительный риск (ОР) 0,50 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,61); разность рисков (PP) -0,10 (-0,12– -0,07)] [9]. В 2003 г. Magee L.A. et al. обобщили опыт применения β -АБ для лечения легкой и умеренной АГ беременных по данным систематических обзоров Кокрановской библиотеки и данных различных регистров [10]. Авторы проанализировали 29 клинических исследований (примерно 2500 женщин), в которых сравнивалась эффективность и безопасность β -АБ с плацебо, отсутствием терапии или другими антигипертензивными препаратами. Было показано, что пероральный прием β -АБ снижал риск развития тяжелой гипертонии (11 исследований/1128 женщин; ОР 0,37; 95% ДИ 0,26–0,53) и необходимость назначения дополнительной антигипертензивной терапии [7 исследований/856 женщин; ОР 0,44 (0,31–0,62)]. Авторы не делают выводов по влиянию β -АБ на показатели смертности и преждевременное рождение плода в связи с отсутствием достаточного количества информации в анализируемых клинических исследованиях. Однако, применение β -АБ ассоциировалось с увеличением новорожденных с малым гестационным сроком [12 исследований/1346 женщин; ОР 1,36 (1,02–1,82)], при этом отмечалось увеличение неонатальной брадикардии и снижение респираторного дистресс-синдрома у новорожденного, но эти конечные точки анализировались в небольшом количестве клинических исследований. Абсолютно правомерен вывод авторов о том, что улучшение по контролю АД у матери с АГ назначение β -АБ может быть полезным только при условии существенной пользы для матери и/или ребенка, однако, проанализированные клинические исследования ответ на поставленный вопрос не дали. В 2007 г. были опубликованы данные по оценке эффективности антигипертензивной терапии у женщин с легкой и умеренной АГ во время беременности: в 19 исследованиях (1282 женщины) сравнивали β -АБ с эталонным антигипертензивным препаратом у беременных — метилдопой в плане снижения риска развития тяжелой АГ. Оказалось, что

β -АБ были лучше, чем метилдопа в плане снижения риска развития тяжелой АГ [10 исследований/539 женщин; ОР 0,75 (0,59–0,94); РР -0,08 (-0,14–0,02)]; число больных, которое необходимо пролечить для предупреждения одного неблагоприятного исхода (NNT) — 12 (6–275)]. Наряду с этим не было получено четкого различия между любыми из альтернативных препаратов в риске развития протеинурии/преэклампсии у пациенток с АГ [9]. В случае неэффективности монотерапии β -АБ их можно комбинировать с пролонгированными нифедипинами, что, помимо хорошего антигипертензивного эффекта, обеспечивает пролонгирование беременности и является безопасным для плода [11,12].

Кардиоселективные β -АБ (метопролол, бисопролол) применяют у женщин с синдромом Марфана с целью профилактики угрожающего жизни расслоения стенки аорты и развития митральной регургитации, которая может осложниться наджелудочковыми аритмиями или сердечной недостаточностью, особенно при наличии средне-тяжелой или тяжелой регургитации до беременности. Их использование при данной врожденной патологии основано на уменьшении сердечного выброса под влиянием β -АБ, вследствие чего снижается риск развития фатальных осложнений.

Значительное место в ряду кардиоваскулярной патологии у пациенток фертильного возраста и в период беременности занимают различные нарушения сердечного ритма, которые, по данным исследователей, диагностируются со значительной частотой — от 20% до 40% [13]. Безусловно, не все аритмии требуют медикаментозной коррекции, но если аритмия гемодинамически значимая, то ее необходимо устранять, и подходы к лечению те же, что и у небеременных. Препаратами первого ряда, особенно при синусовой тахикардии, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии (включая синдром WPW), хронической эктопической суправентрикулярной тахикардии, желудочковых аритмиях являются β -АБ, которые,

кроме этого, применяют также в качестве ритм-урежающей терапии при фибрилляции и трепетании предсердий. Результаты нашей работы свидетельствуют о хорошей клинической эффективности и безопасности бисопролола (Конкор) у беременных со сложными нарушениями сердечного ритма, возникшими как вследствие органических изменений со стороны сердца, так и при так называемых «идиопатических аритмиях», протекающих на фоне выраженной гиперсимпатикотонии [14]. Исследователи отмечают, что у женщин с врожденным синдромом удлиненного QT риск остановки сердца в послеродовом периоде выше, чем до и во время беременности, и с целью профилактики такого фатального осложнения рекомендуют применять β -АБ как вовремя беременности, так и после родов [15].

У пациенток с гипертрофической кардиомиопатией с умеренной или выраженной обструкцией выносящего тракта левого желудочка и/или максимальной толщиной стенки, превышающей 15 мм, β -АБ применяют с целью профилактики острой левожелудочковой недостаточности, которая может возникнуть при физическом или эмоциональном напряжении [16].

Заключение

Таким образом, у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при различных клинических ситуациях в качестве основного медикаментозного воздействия могут применяться высокоселективные β -АБ. С целью минимизации возможного отрицательного влияния на плод препараты этой группы предпочтительнее назначать со второго триместра беременности. Следует отметить, что применять дженерические препараты у беременных не рекомендуется, поскольку не доказана их эффективность и безопасность.

Конфликт интересов. Авторы не сообщили об отсутствии потенциального конфликта интересов по данной статье.

Литература

1. The health status of pregnancy, labor, childbirth and newborns. Rosstat; 2012. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr3-2.xls. Date of access: 10/25/2012. Russian (Состояние здоровья беременных, рожениц, родильниц и новорожденных. Росстат; 2012. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr3-2.xls. Дата доступа: 25.10.2012).
2. Weiss B.M., von Segesser L.K., Alon E., et al. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984–1996. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1643–1653.
3. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(24):3147–97.
4. Briggs G. G., Freeman R. K., Yaffe S. J. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
5. Kulakov V.I. Reproductive health of the Russian population. *Akusherstvo i Ginekologiya* 1998; (5): 3–6. Russian (Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России. *Акушерство и Гинекология* 1998; (5): 3–6).
6. James P.R., Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart* 2004;90:1499–1504.
7. Madi J.M., Araújo B.F., Zatti H., et al. Chronic hypertension and pregnancy at a tertiary-care and university hospital. *Hypertens Pregnancy* 2012;31(3):350–6.
8. National guidelines for the diagnosis and treatment of heart disease in pregnancy. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika* 2010; 9(6), suppl 2: 1–38. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2010; 9(6), Приложение 2: 1–38).
9. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smith D.J. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD002252.
10. Magee L.A., Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD002863.

11. Striuk R.I., Brytkova Ia.V., Bukhonkina Iu.M., Pavlova L.N. Clinical efficacy of antihypertensive therapy of pregnant women with arterial hypertension with long acting nifedipine and bisoprolol. *Kardiologiya*. 2008;48(4):29–33. Russian (Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Немировский В.Б., Павлова Л.Н., Бухонкина Ю.М. Клиническая эффективность антигипертензивной терапии нифедипином пролонгированного действия и бисопрололом беременных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 2008; 48(4): 29–33).
12. Striuk R.I., Brytkova Ya.V., Nemirovskiy V.B., et al. Perinatal outcomes in pregnant women with hypertension, prolonged corrected by nifedipine and bisoprolol. *Atmosfera (Novosti Kardiologii)* 2012;(1):15–19. Russian (Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Немировский В.Б., и др. Перинатальные исходы у беременных с артериальной гипертензией, скорректированной пролонгированным нифедипином и бисопрололом. *Атмосфера (Новости Кардиологии)* 2012;(1):15–19).
13. Silversides C.K., Harris L., Haberer K., et al. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol* 2006;97(8):1206–1212.
14. Striuk R.I., Bukhonkina Yu.M., Brytkova Ya.V., Shoikeymova D.U. Cardiac arrhythmias in pregnancy. *Effektivnaya Farmakoterapiya v Kardiologii i Angiologii* 2008;(1):42–46. Russian (Стрюк Р.И., Бухонкина Ю.М., Брыткова Я.В., Шоиkeyмова Д.У. Нарушения сердечного ритма при беременности. *Эффективная Фармакотерапия в Кардиологии и Ангиологии* 2008;(1):42–46).
15. Rashba E.J., Zareba W., Moss A.J., et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *LQTS Investigators. Circulation* 1998;97:451–456.
16. Spirito P., Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ* 2006;332: 1251–1255.

Поступила: 17.10.2012
Принята в печать: 23.10.2012