

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Барабашкина А. В. *, Ткачева О.Н. **, Верткин А.Л. **, Мишина И.Е. *

*Областная клиническая больница, Владимир; ** Московский государственный медико-стоматологический университет

На современном этапе актуальной задачей является разработка новых способов медикаментозного патогенетически обоснованного эффективного лечения артериальной гипертонии (АГ) беременных. Гипертензивный синдром в период беременности продолжает оставаться не только важной междисциплинарной медицинской, но и социальной проблемой. АГ беременных достаточно распространена (возникает у 5-15% беременных), вызывает серьезные осложнения беременности и родов, а также имеет отрицательное влияние на ближайший и отдаленный прогноз для матери [1]. Сегодня общепризнано, что дисфункция эндотелия (ДЭ) является одним из начальных патогенетических звеньев многих кардиоваскулярных расстройств, в том числе - гипертензивных нарушений в период гестации [2, 3]. Таким образом, коррекцию ДЭ рассматривают как стратегическую линию эффективного предупреждения сердечно-сосудистых осложнений, и при лечении АГ начинают отдавать предпочтение лекарственным средствам, обладающим не только гипотензивным, но и органопротективным действием вследствие позитивного влияния на эндотелиальную функцию [2]. Одним из препаратов, отвечающим указанным современным требованиям, является высокоселективный b1-адреноблокатор - небиволол, эффективное антигипертензивное средство, активирующее синтез оксида азота в эндотелии сосудов [4]. Небиволол обладает мягким вазодилатирующим действием, не приводит к постуральной гипотензии, не влияет на объем циркулирующей крови. Применение небиволола при беременности разрешено Фармацевтическим комитетом РФ, однако в доступной литературе мы не встретили указаний на его использование для терапии гипертензивных нарушений в период гестации.

Целью нашего исследования явилось наблюдение за эффективностью небиволола при лечении АГ беременных в ходе комплексной оценки состояния сердечно-сосудистой системы и почек.

Материал и методы

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Набор обследуемых производился в родильном доме и женской консультации Владимирской областной клинической больницы. Всего под наблюдением находилось 78 беременных 20-42 лет в сроки гестации от 6 до 40 недель. В ходе работы нами использовалась классификация артериальной гипертонии беременных (Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000) [1].

Первую группу составили 55 женщин с АГ беременных, средний возраст - $29,2 \pm 4,4$ лет. В эту группу были включены 23 пациентки с гестационной АГ, 27 женщин с хронической АГ и 5 беременных с нормальными цифрами АД в I триместре, в анамнезе у которых регистрировалась АГ в период предыдущих беременностей. Критерии включения в группу АГ беременных: АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. и/или повышение систолического АД (САД) на 30 мм рт. ст., повышение диастолического АД (ДАД) на 15 мм рт. ст.; наличие АГ до беременности. В исследование включались беременные с АГ без протеинурии, однако при увеличении срока гестации, в III триместре, у 8 женщин развилась преэклампсия. Критерии исключения: симптоматическая АГ, заболевания почек, пороки сердца, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани. В подгруппу лечения небивололом (Небилет, Берлин-Хеми) вошли 23 пациентки из первой группы, средний возраст - $30,0 \pm 4,3$ лет: 11 беременных - с гестационной АГ, 12 человек - с хронической АГ. Небилет, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата, одобренной Фармакологическим комитетом МЗ РФ 17.04.2003г., назначался в дозе 5 мг/сутки, однократно, в режиме монотерапии. Подгруппы сравнения составили пациентки с АГ, не получавшие по различным причинам систематизированного лечения антигипертензивными препаратами (12 человек), и беременные, которым проводилась стандартная на сегодняшний день при АГ беременных гипотензивная терапия препаратом метилдопа в суточной дозе 500-750 мг (20 человек). Вторая группа состояла из 23 женщин 20-40 лет с физиологически протекающей беременностью, средний возраст - $28,3 \pm 4,5$ лет. Контрольная группа включала 15 практически здоровых небеременных женщин, средний возраст - $28,9 \pm 4,3$ лет. Всем беременным проводилось стандартное клиническое и лабораторно-диагностическое обследование матери и плода. Комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы и почек состояла в следующем: мониторировались эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии; суточная экскреция альбумина с мочой; внутривисочечная гемодинамика; параметры состояния центральной, периферической гемодинамики и миокарда, получаемые при эхокардиографии, - общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), индекс массы миокарда (ИММ), сердечный индекс (СИ), ударный индекс (УИ), фракция выброса (ФВ). Пациенткам с АГ комплексное исследование выполнялось неоднократно с целью выявления за-



Рис. 1. Дизайн исследования

кономерностей изменения изучаемых параметров в I, II, III триместрах. В подгруппе лечения небивололом, кроме того, указанное обследование производилось до начала терапии (на момент включения в подгруппу), через 2 недели и 1 месяц от начала лечения небивололом (рис. 1). Для определения уровня микроальбуминурии (МАУ) использовались: количественное определение суточной экскреции альбумина с мочой (колориметрический метод, «Spectrum», США) и иммунологическое полуколичественное определение МАУ до 100 мг/л (диагностические тест-полоски MICRAL-TEST, фирма «Roche»). Все ультразвуковые исследования проводились с помощью дуплексного сканирования в режиме цветового доплеровского картирования на аппаратах «Acuson 128xp/10c» и «Aloka SSD-4000». Для оценки функции эндотелия использовали пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии [5]. Изменения диаметра плечевой артерии и максимальной линейной скорости кровотока регистрировались с помощью электронного линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой. Диаметр плечевой артерии измеряли по видеозаписи в исходном состоянии и через 60 секунд после реактивной гиперемии, эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали как процент прироста диаметра сосуда. Для оценки состояния внутривисочечной гемодинамики изучали качественные и количественные параметры спектров доплеровского сдвига частот (СДСЧ), зарегистрированных в междольевых артериях почек. Оценивались форма СДСЧ, максимальная систоличес-

кая, конечная диастолическая и усредненная по времени скорости кровотока, а также пульсационный индекс (PI) и индекс периферического сосудистого сопротивления (RI). Использовались электронные мультисекторные датчики 2,5/3, 5/4,0 МГц. Перед исследованием внутривисочечных артерий проводилось изучение стволов почечных артерий и исследование почек в В-режиме по общепринятой методике. Во всех случаях исследовались обе почки, кровоток изучался, как минимум, в трех артериальных зонах каждой почки. С целью исследования центральной, периферической гемодинамики и миокарда проводили эхокардиографическое исследование с цветовым доплеровским картированием и спектральным анализом по стандартной методике. Использовался электронный мультисекторный датчик 2,5/3,5/4,0 МГц. Во время проведения ультразвуковых исследований регистрировалась ЭКГ.

Анализ полученных данных проводился с использованием стандартных статистических методов. Все количественные данные представлены в виде $M \pm m$, при использовании стандартных критериев множественных сравнений достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Сопоставление групп обследуемых, по данным мониторинга состояния сердечно-сосудистой системы и почек, позволяет отметить следующее. У беремен-

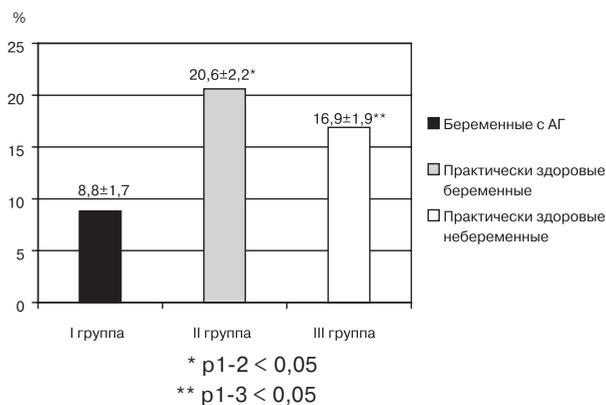


Рис. 2. Средние значения ЭЗВД плечевой артерии.

ных с АГ выявлено выраженное достоверное снижение среднего значения прироста диаметра плечевой артерии по сравнению с двумя другими группами (более, чем в два раза, по сравнению с практически здоровыми беременными), рис. 2. Представляет интерес и тот факт, что среднее значение ЭЗВД в группе женщин с физиологически протекающей беременностью оказалось выше, чем у молодых практически здоровых небеременных женщин. Полученные результаты согласуются с данными литературы. По современным представлениям, в период гестации активность синтеза оксида азота в норме значительно повышается, обеспечивая адаптацию к беременности. Одним из основных патогенетических механизмов формирования АГ беременных и развития преэклампсии сегодня считают нарушение продукции вазодилататорных субстанций, являющееся проявлением системной ДЭ [1, 3]. Полученные данные сопоставимы с результатами японских исследователей: прирост диаметра лучевой артерии в группе обследованных ими небеременных женщин оказался равным $11,8 \pm 3,6\%$, при физиологически протекающей беременности – $18,9 \pm 3,4\%$ и у беременных с гестозом – $7,9 \pm 3,0\%$ [6].

Сопоставление результатов мониторинга состояния почек показало, что МАУ выявлялась в группе беременных с АГ у 47,3% обследованных и только у 1 женщины из группы с физиологически протекающей беременностью – 32,4 мг/сутки (4,3%). Указаний на изучение уровня МАУ при АГ беременных в доступной литературе мы не встретили. В то же время, известно, что МАУ является одним из проявлений нарушения функционального состояния эндотелия, наиболее ранним маркером поражения почек, кроме того, наличие МАУ повышает риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [7, 8]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов, опубликованными в 2003 г. [8], наличие МАУ у наших пациенток мы расценивали как ранний признак поражения органа-мишени (почек) при АГ.

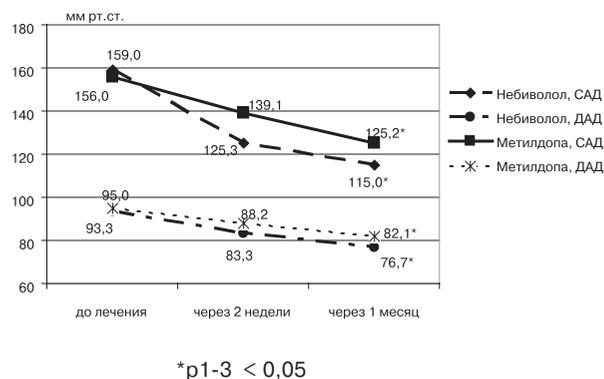


Рис. 3. Динамика САД и ДАД у беременных с АГ на фоне лечения.

Пациентки второй и контрольной групп изменений внутрипочечной гемодинамики не имели (табл. 1). В отличие от них, в группе беременных с АГ средние значения индексов (PI, RI), характеризующих уровень периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий, оказались достоверно повышены. А.Н. Стрижаков и соавт. [9] также выявляли нарушения внутрипочечной гемодинамики у беременных с гипертензивным синдромом.

При оценке состояния сердечно-сосудистой системы обращает внимание, что среднее значение ОПСС в группе беременных с АГ (1258 ± 142 дин·сек·см⁻⁵) выше, чем в группе с физиологически протекающей гестацией (1047 ± 129 дин.сек.см⁻⁵) и у здоровых небеременных (1138 ± 133 дин.сек.см⁻⁵), хотя полученные данные статистически недостоверны ($p > 0,05$). Кроме повышения ОПСС, в первой группе выявлено достоверное повышение среднего значения ИММ ($87,5 \pm 6,2$ г/м²) по сравнению со второй ($73,2 \pm 4,7$ г/м²) и контрольной группами ($66,2 \pm 4,5$ г/м²), $p < 0,05$. Известно, что для нормально протекающей беременности, в связи с увеличением объема сосудистого русла и циркулирующей крови, характерны гипердинамический тип кровообращения, системная вазодилатация, снижение ОПСС и некоторое увеличение массы миокарда. Эти реакции сердечно-сосудистой системы носят физиологический характер, являются адаптационно-защитными и направлены на нормальное функционирование системы мать–плацента–плод [1, 3, 9, 10]. По мнению L.A. Simmons et al. [10], зарегистрированное ими повышение ОПСС и ИММ у женщин с преэклампсией свидетельствует о неадекватной адаптации системной гемодинамики и миокарда к особым условиям беременности. В исследовании этих авторов ИММ у здоровых небеременных – 65 ± 10 г/м², у женщин с физиологически протекающей беременностью – 76 ± 16 г/м², при преэклампсии – 90 ± 18 г/м². Выявленное у пациенток первой группы повышение ИММ мы, также как L.A. Simmons et al. [10], расценили как неадекватное и, кроме того, как признак поражения миокарда (органа-ми-

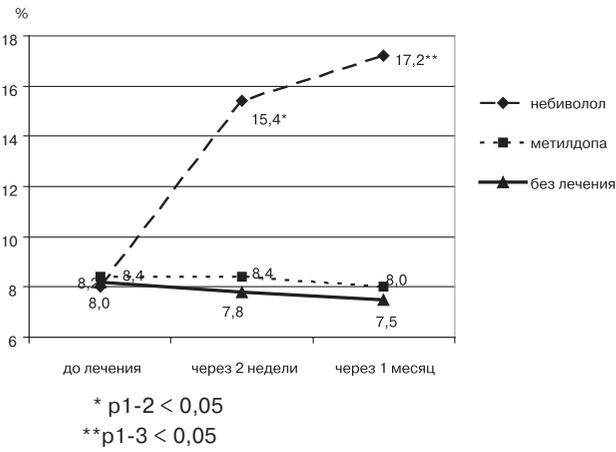


Рис. 4. Динамика ЭЗВД у беременных с АГ.

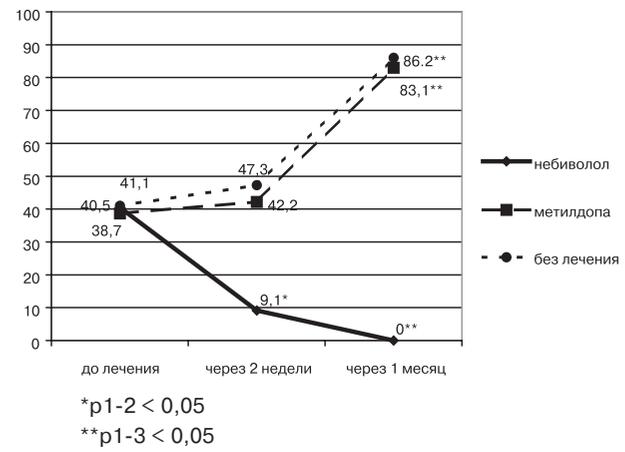


Рис. 5. Динамика МАУ у беременных с АГ.

шени) при АГ беременных. При сопоставлении средних значений параметров центральной гемодинамики в группах достоверных различий СИ, УИ и ФВ не выявлено (табл. 2).

Подгруппа лечения небивололом, как указывалось выше, состояла из 23 беременных с АГ. Приверженность к лечению была высокой, это позволило оценить результаты фармакотерапии через 2 недели у 22 пациенток и у 18 женщин - через 1 месяц от начала лечения. Отказалась принимать небилет одна беременная через два дня после начала приема препарата в связи с головной болью, возникновение которой пациентка связывала с началом терапии. На исследование через месяц после начала терапии по семейным обстоятельствам не смогли явиться две беременные, у двух женщин через три недели от начала терапии произошли срочные роды живым доношенным плодом без осложнений. В целом по подгруппе переносимость лечения была хорошей, большинство пациенток в ходе лечения небилетом отмечали выраженное улучшение самочувствия, побочных неблагоприятных реакций не наблюдалось.

Динамика САД и ДАД на фоне терапии небилетом,

в сопоставлении с изменением этих параметров в ходе лечения метилдопой, представлены на рис. 3. Антигипертензивный эффект небиволола в нашем наблюдении оказался более выраженным, чем воздействие метилдопы. Отмечено ожидаемое умеренно выраженное отрицательное хронотропное действие небиволола: среднее значение ЧСС до лечения составляло $83,7 \pm 4,2$ уд/мин; через 2 недели – $68,7 \pm 3,8$ уд/мин; через 1 месяц – $64,1 \pm 3,6$ уд/мин. Достаточное устойчивое антигипертензивное и мягкое хронотропное влияние небилета отмечено всеми исследователями, изучавшими эффективность препарата при лечении эссенциальной АГ [2, 4, 11, 13].

Кроме стойкого гипотензивного и мягкого отрицательного хронотропного действия препарата, ярко выраженным оказалось положительное воздействие небилета на функцию эндотелия. Следует подчеркнуть, что у всех беременных подгруппы лечения небилетом до начала терапии выявлялись признаки ДЭ. На рис.4 представлено сопоставление динамики ЭЗВД у беременных с АГ в подгруппе лечения небивололом и в подгруппах сравнения. Отчетливо прослеживается раз-

Таблица 1

Состояние внутривисочечной гемодинамики

Параметр	I группа	II группа	III группа	p1-2	p1-3
PI	1,22±0,10	1,03±0,05	0,99±0,05	<0,05	<0,05
RI	0,68±0,04	0,61±0,02	0,59±0,02	<0,05	<0,05

Обозначения: PI - пульсационный индекс; RI - индекс резистентности; I группа - беременные с АГ; II группа - практически здоровые беременные; III группа - практически здоровые небеременные.

Таблица 2

Состояние центральной гемодинамики

Параметр	I группа	II группа	III группа
СИ, л/мин·м²	3,52±0,34	3,61±0,33	3,45±0,36
УИ, мл/м²	40,7±2,5	44,4±2,6	42,4±2,5
ФВ, %	68,7±4,3	69,0±3,5	70,0±4,0

Обозначения: I группа - беременные с АГ; II группа - практически здоровые беременные; III группа - практически здоровые небеременные.

Таблица 3

Динамика состояния внутривисочечного кровотока у беременных с АГ на фоне терапии небивололом

Параметр	До лечения	Через 2 недели	Через 1 месяц
PI	1,20±0,06	1,14±0,06	1,08±0,05*
RI	0,68±0,02	0,65±0,02	0,63±0,02*

Примечание: * $p_{1-3} < 0,05$; PI - пульсационный индекс; RI – индекс периферического сосудистого сопротивления.

Таблица 4

Состояние центральной гемодинамики и миокарда у беременных с АГ на фоне лечения небивололом

Параметр	До лечения	Через 2 недели	Через 1 месяц
СИ, л/мин·м ²	3,47±0,34	3,26±0,33	3,08±0,36
УИ, мл/м ²	39,5±2,5	43,8±2,6	46,0±2,6*
ФВ, %	67,5±4,3	69,6±3,5	68,0 ±4,0
ИММ, г/м ²	86,1±5,6	86,3±5,5	84,1±5,4

Примечание: * $p_{1-3} < 0,05$.

нонаправленность изменений параметра в указанных подгруппах. На фоне лечения небилетом ЭЗВД значительно возрастает (в два раза через месяц от начала терапии) и становится сопоставимой со значениями в норме, в подгруппе сравнения – снижается с возрастанием срока гестации. Позитивное влияние небилета на функцию эндотелия у больных гипертонической болезнью отмечали многие авторы [2, 4]. В нашем наблюдении ЭЗВД на фоне лечения возрастала гораздо значительнее. Это можно объяснить тем, что в данном случае терапию небилетом получали молодые женщины, у которых эндотелий сохранен и способен к восстановлению своей функции в полной мере. Ссылки на использование небилета для лечения АГ в период беременности в научной литературе мы не встретили. Возможность коррекции ДЭ, ключевого звена гипертензивных нарушений и их осложнений в период беременности, по нашему мнению, является значимым вкладом в патогенетическое лечение АГ беременных. Улучшение функционального состояния эндотелия, вероятно, должно положительно воздействовать на ближайший и отдаленный прогнозы для матери.

Важным позитивным эффектом небилета, непосредственно связанным с коррекцией ДЭ, представляется установленное в ходе наблюдения снижение уровня экскреции альбумина с мочой (рис. 5). Через 1 месяц фармакотерапии уровень экскреции альбумина с мочой нормализовался у всех 9 беременных с зарегистрированной до начала лечения МАУ. Выявление нефропротективного эффекта небилета следовало ожидать. МАУ является одним из проявлений нарушения функционального состояния эндотелия [7], следовательно, препарат, корректирующий ДЭ, должен снижать уровень МАУ, оказывая органопротективное действие. Кроме того, как демонстрирует табл. 3, в ходе терапии небивололом отмечена четкая тенденция к снижению и нормализации периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий. Как указыва-

лось выше, ссылки на изучение уровня экскреции альбумина с мочой при АГ беременных, в том числе на фоне лечения, мы не встретили. Указания на положительное влияние небилета на динамику МАУ и состояние кровотока в почечных артериях мы нашли в статье, посвященной изучению эффектов небиволола у больных эссенциальной АГ [11]. Авторы отмечали в ходе лечения небилетом стойкое снижение уровня суточной экскреции альбумина с мочой и снижение периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий на протяжении 6 месяцев наблюдения. Только в одной работе мы встретили указания на изучение в динамике кровотока в почечных артериях у беременных с АГ на фоне лечения метилдопой и бетаксололом [9], в которой авторы сообщают о тенденции к нормализации внутривисочечной гемодинамики в ходе дифференцированной гипотензивной терапии.

Исследователи, изучавшие влияние небиволола на состояние сердечно-сосудистой системы при эссенциальной АГ, ишемической болезни сердца, дилатационной кардиомиопатии [2, 12, 13], сообщают о таких благоприятных гемодинамических эффектах небилета, как снижение ОПСС, повышение сердечного выброса, улучшение внутрисердечной гемодинамики. На фоне лечения небилетом нами также отмечена тенденция к снижению ОПСС (до лечения - 1259±142 дин·сек·см⁻⁵, через 2 недели от начала терапии - 1226±135 дин·сек·см⁻⁵, через 1 месяц - 1207±120 дин·сек·см⁻⁵). В отличие от подгруппы лечения небивололом, в подгруппе терапии метилдопой ОПСС через 1 месяц возрастало (с 1140±132 дин.сек.см⁻⁵ до 1275±139 дин·сек·см⁻⁵). К положительным эффектам небилета относится выявленное достоверное повышение УИ на фоне терапии (табл. 4). Позитивное воздействие препарата на гемодинамику у беременных особенно важно, так как способствует нормальному функционированию системы мать-плацента-плод [1, 9]. Очевидно, что некоторое снижение

средних значений СИ в нашем исследовании происходило за счет отрицательного хронотропного действия небиволола. Отчетливой динамики средних значений ИММ и ФВ не отмечено, что тоже может быть расценено как позитивный момент, так как, по нашим данным, у беременных с АГ в подгруппах сравнения наблюдалась четкая отрицательная динамика средних значений ИММ, ФВ, УИ и СИ с увеличением срока гестации: возрстал ИММ (от $82,0 \pm 9,9$ до $90,5 \pm 10,2$ г/м²), снижались ФВ (от $70,1 \pm 4,2$ до $65,7 \pm 3,9\%$), УИ (от $44,8 \pm 4,3$ до $39,8 \pm 4,0$ мл/м²), СИ (от $3,87 \pm 0,37$ до $3,30 \pm 0,33$ л/мин • м²).

Представляется важным, что среди 23 женщин, получавших небиволол, преэклампсия не развилась ни у одной. Как указывалось выше, преэклампсия была диагностирована в III триместре у 8 беременных. Это были 5 из 20 пациенток (25%), находившихся на гипотензивной терапии метилдопой, и 3 из 12 женщин (25%), по различным причинам не лечившихся систематизированно. Следует отметить, что на фоне лечения небилетом в нашем наблюдении по данным кардиотокографии и ультразвукового исследования состояния плода не было выявлено снижения ЧСС плода и нарушений фетоплацентарного и маточно-плацентарного кровотока. Из подгруппы лечения небивололом у всех женщин, принимавших в период гестации небиволол, к настоящему времени произошли срочные роды без осложнений живым доношенным плодом (средний вес - 3250 ± 101 г, средний рост - $50,9 \pm 0,8$ см, оценка по шкале APGAR не ниже 8/8 баллов).

Литература

1. Roberts J.M., Pearson G., Cutler J., Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy// *Hypertension*, 2003, 41, 437.
2. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции// *Фарматека*, 2004, 6, 62-72.
3. Зозуля О.В. Течение гипертонической болезни у беременных. Механизмы развития, ранняя диагностика и профилактика осложнений: Дис. ... докт. мед. наук. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 1997, 345 с.
4. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. A Randomized, Double Blind, Crossover Study// *Circulation*, 2001, 104, 511.
5. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery// *J.Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 39, 257-265.
6. Yoshida A., Nakao S., Kobayashi H. et al. Noninvasive assessment of flow-mediated vasodilation with 30-MHz transducer in pregnant women// *Hypertension*, 1998, 31, 5, 1200-1201.
7. Stehouwer C.D., Fischer H.R., van Kuijk A.W. et al. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM// *Diabetes*, 1995, 44, 5, 561-564.
8. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension// *J. Hypertens.*, 2003, 21, 1011-1053.
9. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Самсонов З.А., Дуболазов В.Д. Дифференцированный подход к выбору терапии и акушерской тактики у беременных с артериальной гипертензией// *Вопросы гинекол., акуш., перинат.*, 2004, 1, 7-15.
10. Simmons L.A., Gillin A.G., Richmond W.J. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy// *Am. J. Physiol.*, 2002, 283, 4, H1627-H1633.
11. Громнацкий Н.И., Васильева Д.А. Влияние небиволола на динамику микроальбуминурии, почечный кровоток и суточный профиль АД у больных артериальной гипертензией// *Кардиология*, 2002, 9, 53-56.
12. Wisenbaugh T., Katz I., Davis J. et al. Long-Term (3-month) Effects of a New Beta-Blocker (Nebivolol) on Cardiac Performance in Dilated Cardiomyopathy// *JACC*, 1993, 21, 1094-100.
13. Лазебник Л.Б., Кузнецов О.О., Конев Ю.В. Применение небиволола у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией// *Кардиоваск. тер. и проф.*, 2003, 5, 63-69.

Поступила 19/01-2005