

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

© ПЕТРОВА М. М., ЗАХАРОВА Т. Г., ПЕТРОВА В. В.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

М. М. Петрова, Т. Г. Захарова, В. В. Петрова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов; кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, зав. – д.м.н., проф. М.М.Петрова.

***Резюме.** В данной статье представлен обзор литературы по вопросу ведения беременных женщин с артериальной гипертонией. Освещены вопросы немедикаментозной коррекции артериальной гипертонии во время беременности, критерии начала медикаментозной терапии, преимущества и недостатки наиболее часто используемых при беременности лекарственных препаратов.*

***Ключевые слова:** беременность, артериальная гипертония.*

Петрова Марина Михайловна – д.м.н., проф., проректор по научной работе КрасГМУ, зав. каф. поликлинической терапии и семейно медицины с курсом ПО КрасГМУ; тел 8(391)2201914.

Захарова Татьяна Григорьевна – д.м.н., проф. каф. поликлинической терапии и семейно медицины с курсом ПО КрасГМУ; тел 8(391)2469404.

Петрова Виктория Викторовна – аспирант каф. поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО; тел. 8 (391)2469404.

Артериальная гипертензия (АГ) беременных занимает особое место среди актуальных вопросов современной медицины. Она является составной частью как минимум двух чрезвычайно остро стоящих сегодня медико-социальных проблем: АГ в целом и репродуктивного здоровья нации [28].

Медикаментозная терапия АГ во время беременности должна отвечать следующим принципам – предупредить развитие осложнений, обусловленных высоким уровнем АД, обеспечить сохранение беременности, нормальное развитие плода и успешные роды [5, 17]. Лечение АГ у беременных представляется достаточно сложной задачей, поскольку врач имеет дело одновременно с двумя пациентами – матерью и ребенком. Проблему осложняет и тот факт, что практически все антигипертензивные препараты проникают через плаценту и потенциально способны оказывать нежелательное влияние на плод. Кроме того, выбор терапевтической тактики затрудняет недостаток доказательных данных, так как в силу этических проблем рандомизированные плацебо-контролируемые исследования у беременных женщин проводятся редко [15]. До настоящего времени не выявлено наличия тератогенных эффектов у какого-либо из антигипертензивных средств, однако сведения в этой области весьма скудны [38].

Наличие хронической гипертензии требует изменения образа жизни беременных. Например, беременным женщинам с АГ следует ограничить физическую активность на работе и в быту [17]. Не следует значительно ограничивать потребление соли и жидкости из-за риска усиления гиповолемии. Также во время беременности не рекомендуется снижение массы тела [10].

Необходимость применения антигипертензивных средств при тяжелых формах АГ не вызывает сомнения. Ценность гипотензивной терапии при легких и среднетяжелых формах не определена, поэтому общепринятых подходов к лечению этих состояний не существует [26, 31]. Показано, что снижение АД благоприятно для матери, но сопряжено с нежелательным влиянием на рост плода. В то же время, внутриутробное замедление роста плода является фактором риска всех неблагоприятных исходов беременности [25].

Продолжительное назначение гипотензивных средств беременным с хронической гипертензией — предмет споров. Снижение АД может ухудшить маточно-плацентарный кровоток и подвергнуть риску развитие плода [4, 12, 33, 41, 42].

За последние более чем 30 лет были проведены семь международных исследований, в ходе которых проводилось сопоставление групп женщин с легкой хронической гипертензией беременных при использовании различных схем ведения (с назначением гипотензивной терапии и без фармакологической коррекции АГ) [10, 25].

У женщин с большим стажем по артериальной гипертензии, с повреждением органов-мишеней, приемом больших доз гипотензивных препаратов терапия должна быть продолжена. Доклады по опыту наблюдения больных с тяжелой хронической гипертензией без адекватной гипотензивной терапии в I триместре описывают потери плода в 50 % случаев и значительную материнскую летальность [33].

Эксперты Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000, критериями для назначения лечения считают: САД — от 150 до 160 мм рт. ст., ДАД — от 100 до 110 мм рт. ст. или наличие поражений органов-мишеней, таких, как гипертрофия ЛЖ или почечная недостаточность [36].

Европейские рекомендации по диагностике и лечению беременных с АГ предлагают следующую тактику ведения беременных с различными вариантами АГ [43, 44]:

1) предшествующая беременности АГ без поражения органов-мишеней — немедикаментозная терапия при АД 140–149/90–95 мм рт. ст.;

2) предшествующая беременности АГ с поражением органов-мишеней, предшествующая беременности АГ с наложившейся преэклампсией, преэклампсия, гестационная АГ, развившаяся до 28-й недели беременности — медикаментозная терапия при АД 140/90 мм рт. ст. и выше.

В связи с недостатком доказательных данных, преимущества каких-либо конкретных антигипертензивных средств у беременных окончательно не

установлены, однако для лечения легких и среднетяжелых форм АГ препаратом первого ряда в большинстве стран считают метилдопу [26, 31].

Метилдопа относится к классу В в соответствии с классификацией FDA. Данному лекарственному препарату отдают предпочтение как средству первой очереди многие клиницисты, основываясь на докладах о стабильности маточно-плацентарного кровотока и гемодинамики плода, а также на основании 7,5 лет наблюдения с ограниченным числом детей, не имеющих никаких отсроченных неблагоприятных эффектов развития после назначения метилдопы во время беременности их мамам [1, 4, 14]. Клиническими исследованиями было показано, что в ходе лечения данным препаратом остаются стабильными маточно-плацентарный кровоток и гемодинамика плода, снижается перинатальная смертность. Отмечено, что метилдопа не влияет на величину сердечного выброса и кровоснабжение почек у матери. Важно, что метилдопа – пока единственный антигипертензивный препарат, использующийся во время беременности, при применении которого изучались отдаленные последствия в отношении развития детей. К недостаткам препарата относится тот факт, что метилдопа не всегда хорошо переносится беременными: у 22% женщин на фоне терапии метилдолой отмечены побочные реакции в виде сонливости, депрессии, ортостатической гипотензии. Кроме того, это лекарственное средство не рекомендуется применять на 16-20 неделях гестации в связи с возможностью влияния на содержание допамина в нервной системе плода [1, 4].

Большинство из опубликованных материалов по гипотензивной терапии у беременных поступают в результате исследований эффектов аденоблокаторов, включая β -блокаторы. Существует мнение, что β -блокаторы, назначенные на ранних сроках беременности, в особенности атенолол, могут вызывать задержку роста плода [23]. При этом ни один из этих препаратов не давал серьезных побочных эффектов; хотя для того, чтобы утверждать это с полной уверенностью, не хватает длительного контрольного наблюдения [30].

По эффективности и безопасности бета-блокаторов при артериальной гипертензии проведено два больших мета-анализа [19, 30]. Первый включил 40 исследований (3797 женщин), в нем сравнивались различные препараты (в том числе и бета-блокаторы) друг с другом и плацебо. Результатом этих исследований явилось отчетливое снижение риска развития тяжелой гипертензии при лечении легких и умеренных форм гипертензии. Однако гипотензивная терапия при этом не отразилась на исходах для матери и плода [30]. Второй мета-анализ включил 27 исследований (2400 женщин) и был посвящен сравнению бета-блокаторов с другими гипотензивными препаратами или с отсутствием лечения. В результате не отмечено четкой разницы в частоте усугубления гипертензии и присоединения гестоза при использовании разных гипотензивных препаратов [19]. При сравнении бета-блокаторов с плацебо выявлено существенное снижение частоты тяжелой гипертензии, снижение частоты госпитализаций. При этом отмечено очень небольшое количество побочных эффектов. Однако в этих клинических исследованиях мало данных относительно исходов для матери [19,30]. Однако многие из этих исследований были недостаточно хорошо спланированы. Качество исследований было зачастую низкое (двойной слепой метод использовался лишь в пяти исследованиях). В описании многих исследований не даны материалы о влиянии терапии бета-блокаторами на перинатальную летальность, преждевременные роды. В каждое исследование было включено небольшое количество женщин – в среднем 60 (от 20 до 200). 11 клинических исследований, включавших 787 женщин, в которых проводилось сравнение бета-блокаторов с метилдопой, показали, что терапия бета-блокаторами снижает частоту госпитализаций женщин. Кроме того, в ряде исследований установлено, что применение бета-блокаторов уменьшает частоту респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. В целом, показано, что бета-блокаторы не более эффективны, чем метилдопа, но, очевидно, одинаковы по безопасности для плода с точки зрения исходов для матери [2, 9]. Von Dadelszen в 2000 году провел «свежий» метаанализ клинических исследований

по β -блокаторам и сделал очень интересные выводы. Задержка внутриутробного развития плода обусловлена не эффектом β -блокаторов, а снижением АД в результате гипотензивной терапии любым препаратом. Все гипотензивные препараты одинаково снижали риск развития тяжелой гипертензии в 2 раза в сравнении с плацебо. При сравнении различных гипотензивных средств между собой каких-либо преимуществ, касающихся влияния на конечные точки (развитие тяжелой АГ, материнская и перинатальная летальность), не было выявлено [41]. Есть сведения, что бета-блокаторы снижают частоту протеинурии [3, 13, 39], в других источниках, напротив, приводят данные о том, что их назначение не влияет на частоту гестоза [30]. Важным моментом является отсутствие влияния бета-блокаторов на объем циркулирующей крови. Это позволяет использовать эту группу гипотензивных препаратов при гестозе, который ассоциируется с уменьшением ОЦК [13].

Опыт применения антагонистов кальция ограничен их назначением в основном в III триместре беременности. Однако мультицентровое проспективное когортное исследование по применению этих препаратов в I триместре беременности не выявило тератогенности [20]. Мультицентровое рандомизированное исследование с медленновысвобождающимся нифедипином во II триместре не выявило ни положительных, ни отрицательных эффектов препарата при сравнении с контрольной группой, не получавшей лечения [29, 40]. Проведенное И. М. Давидович и др. исследование по применению амлодипина (нормодипина) при гестационной гипертензии, показало, что оно способствует нормализации АД и восстановлению эндотелийзависимой вазодилатации [6, 11]. Опыт применения антагонистов кальция при АГ у беременных уступает пока более длительному использованию метилдопы и β -блокаторов. Основываясь на имеющихся данных многих исследований, Комитет экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с ССЗ, 2003, рекомендует использовать антагонисты кальция дигидропиридиновой группы при остром и

хроническом повышении АД у беременных в случаях, когда оно рефрактерно к терапии метилдопой или β -блокаторами, либо существуют противопоказания для назначения указанных средств [4, 8, 24, 37, 43]. Дигидропиридиновые антагонисты кальция (нифедипин, нифедипин SR) FDA относятся к классу «С», поэтому у беременных лекарственные средства могут назначаться, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода [4, 14, 7]. Нарушение эмбриогенеза при применении некоторых антагонистов кальция было установлено в эксперименте на лягушках, однако в клинических исследованиях не наблюдалось повышения частоты врожденных аномалий под влиянием антагонистов кальция [15, 18, 43]. Высказанные ранее опасения о тератогенных эффектах дигидропиридинов не нашли своего подтверждения при обследовании беременных, лечившихся нифедипином в I триместре [26, 28, 32]. В настоящее время наибольший клинический опыт имеется по использованию дигидропиридиновых антагонистов кальция у беременных во II и III триместрах. В работах, посвященных изучению токолитического и антигипертензивного эффектов нифедипина у беременных, отмечается безопасность препарата, отсутствие неблагоприятного влияния на плод и новорожденного, в т.ч. при длительном (18 месяцев) наблюдении за детьми, матери которых применяли нифедипин во время беременности [20, 27, 34, 35].

Мнения по поводу применения диуретиков при беременности противоречивы. Обеспокоенность медиков в основном понятна. Известно, что гестоз ассоциирован с уменьшением объема плазмы и прогноз для плода хуже у женщин с хронической гипертензией, у которых не произошло увеличения ОЦК. Дегидратация может ухудшить маточно-плацентарное кровообращение [4]. На фоне лечения могут развиваться электролитные нарушения, повышение уровня мочевой кислоты, а значит, этот показатель нельзя использовать для определения тяжести гестоза [21, 22].

Наряду с этими основными средствами лечения гипертензии у беременных, могут применяться и другие, хотя, судя по мировой литературе, ими пользуются реже [16].

При беременности противопоказано применение ингибиторов АПФ, так как они угнетают рост плода, вызывают маловодие, почечную недостаточность и летальные исходы у новорожденных. При использовании ингибиторов АПФ также зарегистрированы деформация костей, незакрытие артериального протока, респираторный дистресс-синдром и гипотензивный синдром плода [26].

MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH HYPERTENSION

M.M. Petrova, T.G. Zaharova, V.V. Petrova

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. The paper presents literature review on management of pregnant women with hypertension. The questions of non-drug correcting therapy are described. The criteria of medication therapy onset, advantages and disadvantages of most common drugs are discussed.

Key words: pregnancy, hypertension

Литература

1. Адашева Т. В., Демичева О. Ю. Артериальная гипертензия беременных: патогенез, классификация, подходы к лечению // Лечащий врач. – 2004. – № 2. – С. 43-47.
2. Баранова, Е.И. Артериальная гипертензия у беременных // Артериальная гипертензия. – 2006. – Т.12, №1. – С. 7-15.
3. Верткин А. Л., Барабашкина А. В., Ткачева О. Н. и др. Влияние небиволола на состояние сердечно-сосудистой системы и почек при сохраняющейся после родов артериальной гипертензии // Рос. кардиол. журн. – 2005. – №2. – С. 55-59.
4. Верткин, А. Л., Ткачева О. Н., Мурашко Л. Е. и др. Артериальная гипертензия беременных: диагностика, тактика ведения и подходы к

лечению // Лечащий врач. – 2006. – № 3. – С. 18-22.

5. Гуревич М. А. Артериальная гипертония беременных // Рос. мед. журнал. – 2005. – №4. – С. 37-39.

6. Давидович И. М., Блощинская И. А., Петричко Т. А. Гестационная артериальная гипертония. Механизмы формирования. Лечение Нормодипином // Терапевт. арх. – 2003. – №10. – С. 50-54.

7. Еремина Ю.Н., Леонова М. В., Белоусов Ю. Б. и др. Влияние современных антигипертензивных препаратов на микропротеинурию// Фарматека. – 2003. – №12. – С. 1-5.

8. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертонии: ответы на ваши вопросы. – М., 2004. – 244 с.

9. Макаров О. В., Николаев Н. Н., Волкова Е. В. и др. Дифференцированный подход к ведению беременных с артериальной гипертензией // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 1. – С. 9-15.

10. Рогов В. А., Шилов Е. М., Козловская Н. Л. и др. Артериальная гипертензия и беременность // Врач. – 2003. – №9. – С. 16-20.

11. Рунихина Н. К., Барт Б. Я., Ткачева О. Н. Антагонист кальция нифедипин в лечении артериальной гипертонии у беременных: за и против // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2007. – Т.6, №2. – С. 113-119.

12. Ткачева О. Н., Барабашкина А. В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертонии у беременных // М.: «ПАГРИ», 2006. – 140с.

13. Ткачева О.Н., Мурашко Л. Е. , Верткин А. Л. и др. Антигипертензивная терапия бета-блокаторами при артериальной гипертонии беременных: за и против // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2003. – №6. – С.77-83.

14. Ткачева О. Н., Барабашкина А. В., Разгуляева Н. Ф. и др. Перспективы оптимизации фармакотерапии артериальной гипертонии в

период беременности // Рос. кардиол. журн. – 2006. – №4. – С 75-81.

15. Ушкалова Е. А. Лечение артериальной гипертензии во время беременности // Фарматека. – 2003. – № 11. – С. 27-32.

16. Шехтман М. М., Козина О. В. Гипертоническая болезнь и беременность // Гинекология. – 2005. – №5/6. – С. 307-310.

17. Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России. – М.: Издательство Рашин Продакшн, 2007. – 136с.

18. Aali B. S., Nejad S. S. Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. – 2002. – Vol. 81, № 1. – P. 25-30.

19. Abalos E., Duley L., Steyn D. W. et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. – 2001. – (2): CD002252.

20. Bortolus R., Ricci E., Chatenoud L. et al. Nifedipine administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months // BJOG. – 2000. – Vol. 10, 7(6). – P. 792-794.

21. Duley L. Preeclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy // British Medical Bulletin. – 2003. – Vol.67. – P. 161-176.

22. Duley L., Henderson-Smart D. J. Drugs for rapid treatment of very high blood pressure during pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000. – Vol. 2. – CD001449.

23. 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, № 5 Pt 1. – P. 725-733.

24. Flack, J. M., Peters R., Mehra V. C. et al. Hypertension in special populations // Cardiol. Clin. – 2002. – Vol. 20, №2. – P. 303-319.

25. Gilbert W. M., Young A. L., Danielsen B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study // *J. Reprod. Med.* – 2007. – Vol. 5, № 2. – P. 1046-1051.

26. Khedun S. M., Maharaj B., Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child: what is known, and how should this influence prescribing? // *Paediatr. Drugs.* – 2000. – Vol. 2, № 6. – P. 419-436.

27. King J. F., Flenady V., Papatsonis D. et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* – 2003. – Vol. 43, №3. – P. 192-198.

28. Lenfant C. Clinical management guidelines: status and issues // *Curr. Atheroscler.* – 2005. – Vol. 7, №3. – P.171-172.

29. Levin A. C., Doering P. L., Hatton R. C. Use of nifedipine in the hypertensive diseases of pregnancy // *Ann. Pharmacother.* – 1994. – Vol. 28. – P. 1371-1378.

30. Magee L.A., Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2003. – (3). CD002863.

31. Magee L. A. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy // *Drug Saf.* – 2001. – Vol. 24, № 6. – P. 457-474.

32. Magee L.A. Review: drugs for mild to moderate hypertension in pregnancy reduce the risk of severe hypertension but not pre-eclampsia // *Evid. Based Med.* – 2007. – №12. – P. 116.

33. Mulrow C. D., Chiquette E., Ferrer R. L. et al. Management of chronic hypertension during pregnancy // *Evid. Rep. Technol. Assess (Summ).* – 2000. – Vol. 14. – P. 1-4.

34. Papatsonis D. N., Lok C. A., Bos J.M. et al. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2001. – Vol. 97, №2. – P. 122-140.

35. Seki H., Takeda S., Kinoshita K. Long-term treatment with nicardipine for severe pre-eclampsia // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2002. – Vol. 76, № 2. – P. 135-141.
36. Seely E. W., Maxwell C. Chronic Hypertension in Pregnancy // *Circulation.* – 2007. – Vol.115. – P. 180-190.
37. Sibai B. M. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 102, № 1. – P. 181-192.
38. Sibai B. M. Chronic hypertension in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 100, № 2. – P. 369-377.
39. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. A Randomized, Double Blind, Crossover Study // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, № 5. – P. 511-514.
40. Vermillion S. T., Scardo J. A., Newman R. B. et al. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 181, № 4. – P. 858-861.
41. Von Dadelszen 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, № 9198. – P. 87-92.
42. Yeo S., Steele N. M., Chang M. C. et al. Effect of exercise on blood pressure in pregnant women with a high risk of gestational hypertensive disorders // *J. Reprod. Med.* – 2000. – Vol. 45, № 4. – P. 293-298.
43. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24. – P. 761-781.
44. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension.* – 2003. – Vol. 21, №6. – P.1011-1053.

