

Е.Н. Чичерина¹, А.В. Падыганова²
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЦИОНАЛЬНОЙ
 ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
 БЕРЕМЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

E.N. Chicherina, A.V. Padyganova
**MODERN VIEWS ON RATIONAL PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC ARTERIAL
 HYPERTENSION IN PREGNANCY
 (LITERATURE REVIEW)**

Кировская государственная медицинская академия¹
 Кировский областной клинический перинатальный центр²
 e-mail: e-chicherina@bk.ru.

В данном обзоре литературы представлена современная классификация гипертензивных состояний при беременности. Описаны принципы назначения гипотензивной терапии, а также основные группы применяемых у беременных антигипертензивных препаратов. Дана характеристика рекомендуемых лекарственных средств: препараты центрального действия, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, бета-адреноблокаторы. Приведены данные по безопасности их применения при беременности.

Ключевые слова: хроническая артериальная гипертензия, беременность, препараты центрального действия, дигидропиридиновые антагонисты кальция, кардиоселективные b-адреноблокаторы.

This literature review gives a modern classification of hypertensive states during pregnancy. Principles of prescription of hypertensive therapy and main groups of antihypertensive preparations are described. The review contains description of recommended medicinal agents: central action medicines, dihydropyridine calcium antagonists and cardioselective b-blockers. Also data on safety of their usage during pregnancy are given.

Key words: chronic arterial hypertension, pregnancy, central action medicines, dihydropyridine calcium antagonists, cardioselective b-blockers.

Артериальная гипертензия (АГ) у беременных занимает одно из лидирующих мест среди всей экстрагенитальной патологии. Распространенность данного состояния среди беременных составляет 5-30% и по данным ВНОК не имеет тенденции к снижению [10]. Рост числа гипертензивных состояний во время беременности, в свою очередь, определяет увеличение числа осложнений беременности и родов. По данным Серова В.Н. (2004), артериальная гипертензия служит основной причиной летальных исходов у беременных, перинатальной смертности, значительно ухудшает прогноз у детей, а также как отмечает Rodie V.A. et al. (2004) АГ повышает риск развития заболеваний почек и сердечнососудистых заболеваний у матерей. Гипертензия увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты и может быть причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки, эклампсии и массивных

кровотечений. Частота данных осложнений у беременных с АГ в 2,5 раза выше, чем у женщин с нормальным артериальным давлением, а риск перинатальных потерь увеличивается пропорционально уровню артериального давления (АД) [6].

Артериальная гипертензия во время гестации рецидивирует при значительной части последующих беременностей и рассматривается как независимый фактор риска кардиоваскулярных расстройств [5]. В нашей стране отсутствует преемственность в ведении пациенток с АГ во время беременности и после родов и только 40% родильниц получают рекомендации продолжить наблюдение у кардиолога, наблюдаются же не более 6,5% [17].

В последние годы появляется все больше доказательств того, что любой вид гипертензии, развивающийся в период беременности, ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском в будущем [1]. По наблюдениям Барановой Е.И., Масловой Н.П. (2000) более половины обследуемых пациенток с гипертонической болезнью (ГБ) отмечали, что впервые повышение АД у них возникло во время беременности, также у многих женщин в последующие годы после родов уровень АД был нормальным, а ГБ развивалась обычно после 40 лет [8].

Как же классифицируется артериальная гипертензия во время беременности? Руководствуясь рекомендациями Европейского общества гипертонии и Европейского кардиологического общества (ESH, ESC, 2007) АГ во время беременности, проектом российских рекомендаций по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности, разработанным ВНОК мы представляем классификацию АГ у беременных:

1. АГ, существующая до беременности, — хроническая АГ (ХАГ). Критериями служит АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. до беременности или в течение первых 20 недель. Данное АД обычно сохраняется в течение > 42 суток после родов. Необходимо помнить, что в данную категорию помимо эссенциальной АГ входят также и различные виды симптоматических гипертензий.
2. Гестационная АГ (ГАГ) индуцирована беременностью и не сопровождается протеинурией. ГАГ развивается спустя 20 недель беременности и в большинстве случаев проходит в течение 42 дня после родов. ГАГ характеризуется снижением органной перфузии. ГАГ, ассоциирующаяся со значительной протеинурией (> 300 мг/л или > 500 мг/сут. или, по крайней мере, ++), рассматривается как преэклампсия.
3. АГ, диагностированная до беременности, в сочетании с ГАГ и протеинурией: характеризуется дальнейшим увеличением АД и экскрецией белка с мочой $> 0,3$ г/сут. (или ≥ 6 мг/дл) после 20 недель беременности.
4. Неклассифицируемая АГ — АГ с или без системных проявлений, которую диагностируют после 20 недели беременности, если предыдущие значения АД были неизвестны. В таких случаях рекомендуют измерять АД в течение 42 дней после родов и в более поздние сроки. Если АГ проходит, то диагностируют ГАГ с протеинурией или без нее. В случае сохранения АГ спустя 42 дня после родов, говорят о ХАГ [10].

Стандартная фармакотерапия АГ рекомендуемая ВНОК [11] не может быть 100% перенесена на беременных и весьма ограничена вероятностью отрицательного влияния на плод. Сегодня мы имеем проект российских рекомендаций по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности, составленный рабочей группой: в.н.с. Бакалов С.А. (Москва), проф. Бунин Ю.А. (Москва), доц. Бухонкина Ю.В. (Хабаровск), член-корр. РАМН, проф. Коков Л.С. (Москва), проф. Петрухин В.А. (Москва), проф. Протопопова Т.А. (Москва), под председательством – проф. Стрюк Р.И. (Москва). Согласно данным рекомендациям при назначении гипотензивной терапии беременным необходимо руководствоваться несколькими основными принципами:

1. Максимальная эффективность для матери и безопасность для плода.
2. Начало лечения с минимальных доз одного антигипертензивного препарата.
3. Переход к препаратам другого класса при недостаточном эффекте лечения (после увеличения дозы первого антигипертензивного препарата) или плохой его переносимости.
4. В случае приема женщиной гипотензивного препарата на этапе планирования беременности – коррекция медикаментозной терапии: отмена ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и дозы препарата, добиваясь целевого уровня АД < 140/90 мм рт.ст.
5. Использование гипотензивного препарата длительного действия для достижения 24-часового эффекта при однократном приеме. Применение таких препаратов обеспечивает более мягкое и длительное антигипертензивное действие, более интенсивную защиту органов-мишеней, а также высокую приверженность пациентов к лечению [10].

Кроме того, результаты второго Российского эпидемиологического исследования «Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертонией в России» Диалог II показали, что в настоящее время не существует единства мнений об использовании гипотензивных препаратов у беременных и о критериях начала антигипертензивной терапии [3].

При анкетировании, почти 80% врачей для лечения АГ у беременных указали лекарственные препараты, которые не являются собственно антигипертензивными (бендазол, дротаверин, папаверин, папазол). Большое число клиницистов продолжают считать возможным назначить беременным ИАПФ, а также другие нерекомендованные препараты [3].

В современных рекомендациях по ведению больных с АГ, подготовленных Объединенным национальным комитетом США по профилактике, выявлению, обследованию и лечению артериальной гипертензии (JNC 7, 2003), Европейским обществом по гипертензии, Европейским обществом кардиологов (ESH-ESC, 2003), Всероссийским научным обществом кардиологов (2008), Канадским обществом акушеров-гинекологов (SOGC, 2008), Комитетом Экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с сердечнососудистыми

заболеваниями (2003), а также в проекте российских рекомендаций по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности (ВНОК, 2009), основными препаратами для лечения АГ беременных названы препараты центрального действия (метилдопа), антагонисты кальция (АК) дигидропирдинового ряда (нифедипин длительного действия), кардиоселективные β -адреноблокаторы (β -АБ) (метопролол, бисопролол, бетаксолол, небивалол). Многоцентровое проспективное когортное исследование, результаты которого были опубликованы в 1996 году, подтвердило отсутствие тератогенного эффекта при применении блокаторов кальциевых каналов в I триместре беременности [20]. Комбинированная терапия проводится в случае неэффективности монотерапии в максимальной дозе. Рациональной комбинацией является АК дигидропиридинового ряда длительного действия + кардиоселективные бета – адреноблокаторы, при неэффективности такой комбинации возможно присоединение гидрохлортиазида в малых дозах (6,5-25,0 мг/сут.). Критерием назначения гипотензивной терапии у женщин с неосложненной АГ считают САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. [3]. Сегодня доказано, что задержка внутриутробного развития плода обусловлена не эффектом β -адреноблокаторов, как считалось ранее, 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 по влиянию на конечные точки (развитие тяжелой АГ, материнская и перинатальная летальность) не выявлено [19]. Таким образом, агрессивная антигипертензивная терапия приводит к нарушению кровотока в системе «мать-плацента-плод», что в свою очередь обуславливает синдром задержки роста плода, ухудшение функционального состояния плода и досрочное родоразрешение, чаще путем операции кесарево сечение [7].

В том случае, если женщина во время зачатия принимала ингибиторы АПФ, не требуется прерывания беременности. Однако необходима отмена ингибитора АПФ и переход на безопасные для плода препараты. Необходимо помнить, что ингибиторы АПФ противопоказаны к применению во II и III триместрах беременности [4].

Все вышесказанное указывает на то, что у женщин с длительно существующей АГ, сопровождающейся поражением органов-мишеней, а также требовавшей до наступления беременности приема больших доз антигипертензивных препаратов, терапия во время беременности, несомненно, должна быть продолжена. Женщины, у которых АД хорошо контролировалось до беременности, могут оставить те же препараты (за исключением ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к АТ II) [3].

Основные принципы лекарственной терапии беременных: доказанная эффективность и доказанная безопасность. В России нет классификации лекарственных препаратов по критериям безопасности для плода. Существует

Американская классификация лекарственных и пищевых препаратов по безопасности для плода Food and Drug Administration (FDA), разработанная экспертами из Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA-2002 г.) (таблица 1).

Таблица 1

Критерии классификации лекарственных препаратов по безопасности для плода
FDA (2002 г.)

A	Исследования у беременных не выявили риска для плода
B	У животных обнаружен риск для плода, но у людей не выявлен, либо в эксперименте риск отсутствует, но у людей недостаточно исследований
C	У животных выявлены побочные эффекты, но у людей недостаточно исследований, Ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода
D	У людей доказан риск для плода, однако ожидаемая польза от его применения для будущей матери может превысить потенциальный риск для плода
X	Опасное для плода средство, причем негативное воздействие этого лекарственного препарата на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери

В России руководствуются проектом рекомендаций по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности, разработанным ВНОК (2009). Рассмотрим основные группы препаратов для лечения АГ беременных согласно данным рекомендациям.

Метилдопа относится к классу В в соответствии с классификацией FDA. Данный препарат оказывает воздействие на центральную и периферическую нервную регуляцию сосудистого тонуса. Допегит задерживает в организме натрий и воду. По данным Кобалава Ж.Д. и соавт. (2002) метилдопе отдают предпочтение как средству первой очереди многие клиницисты, на основании того, что препарат продемонстрировал в целом ряде наблюдений стабильность маточно-плацентарного кровотока и отсутствие отсроченных неблагоприятных эффектов у детей в возрасте до 7,5 лет. Что находит подтверждение и во втором Российском эпидемиологическом исследовании «Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертонией в России» Диалог II, проведенном в 2008-2009г. Однако, доля врачей, назначающих данный препарат уменьшилась до 55% против 63,4% в 2005-2006г. [9]. В реальной клинической практике по данным Верткина А.Л. и соавт. (2003) до 22% беременных демонстрируют низкую комплаентность в отношении метилдопы в связи с высокой кратностью приема (от 750 мг 3-4 р/сут) и большим количеством побочных эффектов, ухудшающих качество жизни, таких как непереносимость: депрессия, седация, ортостатическая гипотензия. Кроме того, в ряде последних исследований Барабашкина А.В. и соавт. (2006) доказали отсутствие позитивного

влияния препарата на эндотелийзависимую вазодилатацию, суточную экскрецию альбумина с мочой и общее периферическое сопротивление сосудов [14].

Следует также отметить, что врачи редко назначают метилдопу в адекватной терапевтической дозировке (1,5-2г), что приводит к недостаточному гипотензивному эффекту и последующей замене на препарат другой группы [3].

Следующий класс препаратов, используемых для лечения АГ у беременных, это β -адреноблокаторы. β -адреноблокаторы уменьшают сердечный выброс и частоту сердечных сокращений, секрецию ренина и тем самым снижают АД, при этом общее периферическое сопротивление сосудов сначала либо остается без изменений, либо возрастает [15]. β -адреноблокаторы уменьшают симпато-адреналовую активность [2]. В настоящее время беременность рассматривают в качестве физиологической модели хронического стресса, сопряженной с высокой функциональной активностью симпато-адреналовой системы (САС), дополнительная активация которой может способствовать развитию нежелательных явлений в системе мать-плацента-плод [13]. Поэтому данное свойство β -адреноблокаторов является особенно важным.

В настоящее время в литературе имеются сообщения об использовании у беременных целого ряда β -адреноблокаторов (атенолол, метопролол, ацебутолол, пиндолол, надолол и др.) [3].

По данным второго Российского эпидемиологического исследования «Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертонией в России» Диалог II препаратом первой линии при АГ у беременных из группы β -адреноблокаторов является метопролол. Доля врачей назначающих метопролол значительно увеличилась до 21,4% против 7% в 2005-2006г. [3]. Препарат относится к категории С по классификации FDA, постепенно снижает артериальное давление, не вызывают ортостатическую гипотензию, не влияет на объем циркулирующей крови. В настоящее время имеются отдельные клинические исследования на небольших группах пациентов по использованию бисопролола у беременных с хронической артериальной гипертонией Стрюк Р.И. и др. (2008) с оценкой состояния САС, небилета с комплексной оценкой состояния сердечно-сосудистой системы и почек Ткачева О.Н. и др. (2006).

Необходимо также помнить, что β -адреноблокаторы не следует назначать в максимальных дозах, давление снижается при более низких (так суточная дозировка метопролола до 100 мг/сут). β -адреноблокаторы не рекомендуется применять во время родов, так как они уменьшают минутный объем крови, который физиологически должен быть увеличен именно в этот период.

Рассмотрим третий класс рекомендованных гипотензивных препаратов – блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК).

Достоверно чаще β -адреноблокаторов врачи назначают БМКК, в частности, нифедипин 49% против 53,6% в 2005-2006г. [3]. Нифедипин является наиболее изученным представителем дигидропиридиновых антагонистов кальция, по классификации FDA относится к категории С [3]. В работах, посвященных

изучению токолитического и гипотензивного эффекта нифедипина у беременных, отмечается безопасность препарата, отсутствие неблагоприятного влияния на плод и новорожденного, в том числе при длительном (18 месяцев) наблюдении за детьми, матери которых использовали нифедипин во время беременности [18].

Основной механизм действия дигидропиридиновых антагонистов кальция связан с периферической вазодилатацией вследствие блокады медленных кальциевых каналов и уменьшения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , а также стимуляцией синтеза эндотелием NO и брадикинина. Компенсаторной реакцией организма на системную вазодилатацию является активация САС. Это проявляется прежде всего тахикардией [13]. Менее выражены данные эффекты у пролонгированных форм препарата.

Сублингвальное применение нифедипина не рекомендовано при беременности, т. к. существует опасность резкого неконтролируемого падения АД [12]. Короткодействующий нифедипин нежелательно использовать при длительном лечении АГ беременных, поскольку, обладая максимальным по сравнению с амлодипином, клофелином, атеналолом, небивололом и метилдопой антигипертензивным эффектом, он проявил максимальную вариабельность АД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) [16]. Повышенная вариабельность АД, как известно, является неблагоприятным фактором, способствующим нарушению органного кровообращения и развитию осложнений [12]. В настоящее время на российском рынке имеется несколько форм нифедипина различной продолжительности действия, что позволяет назначить адекватную антигипертензивную терапию беременной с АГ, а также эффективно купировать гипертонический криз [3]. При хронической АГ предпочтительней использовать препараты средней продолжительности действия или пролонгированные формы нифедипина для поддержания постоянной концентрации препарата в крови, тем самым уменьшая вариабельность АД.

Таким образом, при назначении гипотензивной терапии беременным необходимо учитывать класс безопасности, основные эффекты препарата, возможные побочные действия, использовать адекватные терапевтические дозировки лекарственных средств, а также учитывать состояние внутренних органов и наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии у данной категории пациенток.

Список литературы:

1. Баранова Е.И., Большакова О.О. Прогностическое значение высокого артериального давления в период беременности // Артериальная гипертензия. 2008. Том 14 №1. С. 22-25;
2. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Руководство для практикующих врачей. Москва: Бионика, 2002. Т.1, г.7, с.94.
3. Второе Российское эпидемиологическое исследование

- «Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России» Диалог II/ 2008-2009. 25 с;
4. Доклад Рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов по высокому артериальному давлению при беременности/ Всероссийское научное общество кардиологов. Москва, 2007. 59 с;
 5. Захаров И.В. Клиническая эффективность дибикора при лечении артериальной гипертензии у беременных: автореф. дис.: кандидата мед. наук. Волгоград, 2007. 26 с;
 6. Кузнецова Т.Н. Фармакоэпидемиология и эффективность антигипертензивной терапии у беременных: автореф. дис.: кандидата мед. наук. Пенза, 2009. 25 с;
 7. Макаров О.В., Волкова Е.В., Березина Н.А., Кожаткина М.А., Конотопов В.А., Майорова В.В., Пониманская М.А. // Особенности антигипертензивной терапии у беременных с артериальной гипертензией. Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2009. С.120-121;
 8. Маслова Н.П., Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин. СПб: СПбГМУ, 2000. 214 с.;
 9. Многоцентровое эпидемиологическое исследование "Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России""ДИАЛОГ"/2005-2006;<http://www.cardiosite.ru/vnok/article.aspx?id=5411>
 10. Проект Российских рекомендаций по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности/ Всероссийское научное общество кардиологов. Москва, 2009. 40 с;
 11. Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии / Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, Всероссийское научное общество кардиологов. Москва, 2008. 32 с;
 12. Рунихина Н.К., Барт Б.Я., Ткачева О.Н. Антагонист кальция нифедипин в лечении артериальной гипертензии у беременных: за и против // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. № 6(2); <http://medi.ru/doc/140604.htm>
 13. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Бухонкина Ю.М., Павлова А.Н. Клиническая эффективность антигипертензивной терапии пролонгированным нифедипином и бисопрололом беременных с артериальной гипертензией // Кардиология. 2008. №4. С. 29-33;
 14. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В., Разгуляева Н.Ф., Васильева А.В. Перспективы оптимизации фармакотерапии артериальной гипертензии в период беременности // Российский кардиологический журнал. 2006. №4. С.75;

15. Ткачева О.Н., Мурашко Л.Е., Верткин А.Л., Тумбаев И.В. Антигипертензивная терапия бета-блокаторами беременных: за и против // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. №6. С.77-83;
16. Тумбаев И.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности гипотензивной терапии у беременных с гестозом и гипертонической болезнью: автореф. дис.: кандидата мед. наук. Москва, 2006. 32 с;
17. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Издание третье. М.: Изд-во Триада-Х, 2005. 816 с;
18. Bortolus R., Ricci E., Chatenoud L., Parazzini F. // Br J Obstet Gynaecol. 2000. Vol. 107. P. 792-794;
19. Dadelszen P, Ornstein M P, Bull S B, Logan a G, Koren G, Magee L A. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis // The Lancet. 2000. Vol. 355. P.87-92.
20. Scardo JA, Vermillion S T, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies // Am J Obstet Gynecol. 1996. 175(2): 336-8.