

## АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У БЕРЕМЕННЫХ: КЛАССИФИКАЦИЯ И ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

*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. Основная проблема АГ у беременных: отсутствие единой терминологии, использования различных классификации и критериев АГ, тактики ведения пациенток. Мы попытались на основе доказательной медицины представить классификацию АГ у беременных и принципы лекарственной терапии, включая неотложную помощь при гипертоническом кризе.*

**Ключевые слова:** беременность, артериальная гипертензия, лекарственная терапия

Артериальная гипертензия (АГ) беременных занимает особое место среди актуальных вопросов современной медицины, особенно у беременных. Артериальная гипертензия у беременных в настоящее время по-прежнему остается основной причиной как материнской, так и перинатальной заболеваемости и летальности, а также ряда акушерских осложнений. По данным ВОЗ, в структуре материнской смертности доля гипертонического синдрома составляет 20-30%, ежегодно во всем мире более 50 тыс. женщин погибают в период беременности из-за осложнений, связанных с АГ у матери [1-3]. АГ увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты, массивных коагулопатических кровотечений в результате отслойки плаценты, а также может быть причиной эклампсии, нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки [4].

В последнее время отмечено увеличение распространенности АГ во время беременности за счет ее хронических форм на фоне роста числа пациенток с ожирением, сахарным диабетом и в связи с увеличением возраста беременных. И наоборот – женщины, у которых развиваются гипертонические расстройства в период беременности, в дальнейшем относятся к группе риска по развитию ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний. Дети этих женщин имеют повышенный риск развития различных метаболических и гормональных нарушений, сердечно-сосудистой патологии [2]. Основная проблема лечения АГ у беременных в том, что акушеры и кардиологи говорят на разных языках. Отсутствует единый взгляд на тактику немедикаментозной и медикаментозной терапии, в ряде случаев применяются противопоказанные при беременности лекарственные препараты, используются опасные комбинации. При выборе лекарственных средств врачи руководствуются в основном личным опытом или традициями лечебного учреждения. В аптечной сети отсутствует целый ряд препаратов, рекомендуемых современными руководствами для использования у беременных с АГ, в том числе для неотложной терапии. Отсутствует преемственность ведения этой категории пациенток (на этапе планирования беременности, во время беременности и после родов) [5]. Кроме того, международные стандарты лечения неотложных состояний существенно отличаются от традиционных отечественных представлений и более сложны для выполнения на практике, так как предполагают использование лекарственных препаратов или их форм, не получивших в Казахстане широкого распространения или даже не имеющих государственной регистрации.

Критериями для диагностики АГ при беременности, по данным ВОЗ, являются уровень систолического АД (САД) 140 мм рт.ст. и более или диастолического АД (ДАД) 90 мм рт.ст. и более либо увеличение САД на 25 мм рт.ст. и более или ДАД на 15 мм рт.ст. по сравнению с уровнями АД до беременности или в I триместре беременности [5]. Следует отметить, что при физиологически протекающей беременности в I и II триместрах возникает физиологическое снижение АД, обусловленное гормональной вазодилатацией, в III триместре АД возвращается к обычному индивидуальному уровню или может немного превышать его [3,7].

В нашей статье мы приводим классификацию гипертонических состояний при беременности, рекомендации по диагностике и ведению беременных с АГ, составленные на основе рекомендаций Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов (ЕОГ-ЕОК, 2003, 2007) [6,8,9]; комитета экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2003 г.) [8-10]; седьмого доклада экспертов Объединенного национального комитета США по профилактике, диагностике, оценке и лечению повышенного артериального давления – АД (JNC7, 2003) [6].

В современных зарубежных классификациях выделяют следующие формы гипертонических состояний у беременных: хроническая АГ, гестационная АГ, преэклампсия (ПЭ) и ПЭ на фоне хронической АГ [8,10-11]. В отечественной литературе еще можно встретить термин «гестоз», обозначающий клиническую ситуацию сочетания повышения АД во второй половине беременности с протеинурией и отеками. С нашей точки зрения, предпочтительнее использовать международную терминологию гипертонических состояний у беременных.

Классификация АГ у беременных

1. Хроническая АГ
  - А. Эссенциальная гипертензия
  - Б. Симптоматическая гипертензия
2. Гестационная АГ (диагноз на период беременности)
  - А. Преходящая АГ (ретроспективный диагноз)
  - Б. Хроническая АГ (ретроспективный диагноз)
3. ПЭ
  - ✓ умеренно тяжелая
  - ✓ тяжелая

✓ критические формы ПЭ: эклампсия; отек, кровоизлияние и отслойка сетчатки; острый жировой гепатоз; HELLP-синдром; острая почечная недостаточность; отек легких, отслойка плаценты

#### 4. ПЭ на фоне хронической АГ

Представляется целесообразным последовательно рассмотреть категории гипертензивных состояний, вошедшие в настоящую классификацию.

##### Хроническая АГ

Хроническая АГ – АГ, диагностированная до наступления беременности или до 20-й недели гестации. Диагностическим критерием хронической АГ считается систолическое АД (САД) $>140$  мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) $>90$  мм рт. ст. АГ, возникшая после 20-й недели гестации, но не исчезнувшая после родов, также классифицируется как хроническая гипертензия, но уже ретроспективно.

Хроническая АГ – это гипертоническая болезнь (эссенциальная АГ), или симптоматическая гипертензия. Следует учитывать, что повышение уровня АД у молодой женщины требует особенно тщательного исключения вторичного характера гипертензии (АГ, связанная с патологией почек; АГ при поражении почечных артерий; феохромоцитоме; первичный альдостеронизм; синдром и болезнь Иценко–Кушинга; коарктация аорты; АГ, обусловленная приемом лекарственных препаратов).

Классификация уровней АД у лиц 18 лет и старше представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Классификация уровней артериального давления

Категория АД	САД мм рт.ст.	ДАД мм рт.ст.
Оптимальное АД	$<120$	$<80$
Нормальное АД	120-129	80-84
Высокое нормальное АД	130-139	85-89
АГ 1-й степени (мягкая)	140-159	90-99
АГ 2-й степени (умеренная)	160-179	100-109
АГ 3-й степени (тяжелая)	$\geq 180$	$\geq 110$

Наиболее точно степень АГ может быть установлена в случае впервые диагностированной АГ и у пациентов, не принимающих антигипертензивные препараты.

Гестационная АГ. Повышение АД, впервые зафиксированное во второй половине беременности (после 20-й недели беременности) и не сопровождающееся протеинурией, классифицируется как гестационная АГ.

В случае развития гестационной АГ окончательный диагноз ставится лишь после родов. Если АД возвратилось к норме через 12 недель после родов, целесообразно использовать термин «преходящая, или транзиторная, АГ». При сохранении повышенного уровня АД через 12 недель после родов диагностируется хроническая АГ.

Таким образом, диагноз гестационной АГ – это диагноз на период беременности и до постановки окончательного диагноза.

Преэклампсия. ПЭ является специфичным для беременности синдромом, возникающим после 20-й недели гестации, и определяется по наличию АГ и протеинурии. В некоторых случаях диагноз устанавливается при отсутствии протеинурии, если АГ сопровождается следующими патологическими изменениями: генерализованными отеками, олигурией, увеличением креатинина; тромбоцитопенией, гемолизом; повышением АСТ, АЛТ, болями в животе; неврологической симптоматикой, задержкой внутриутробного развития плода. Факторами риска развития ПЭ являются первая беременность, крайние границы детородного возраста, ПЭ в семейном анамнезе, ПЭ в предыдущей беременности, экстрагенитальные заболевания (АГ, заболевания почек, органов дыхания, сахарный диабет, ожирение), а также многоплодие, пузырный занос и многоводие.

Критерием гестационного повышения АД является САД $\geq 140$  мм рт. ст. и/или ДАД $\geq 90$  мм рт. ст. у женщин, имевших нормальное АД до 20 недель беременности.

Протеинурия определяется как суточная экскреция 0,3 г белка или более. Это обычно соответствует 30 мг/дл. Отеки – прибавка массы тела за 1 неделю более 500 г или отеки ног с очевидными симптомами задержки жидкости наблюдаются у 80% женщин с нормально протекающей беременностью и не коррелируют с ухудшением результатов перинатального периода. Именно поэтому в большинстве современных рекомендаций наличие отеков не относится к критериям ПЭ – специфичного для беременных патологического состояния [8,10,11]. ПЭ может быть умеренной тяжести и тяжелой. Выделяют также критические формы ПЭ, к которым относят: эклампсию; отек, кровоизлияние и отслойку сетчатки; острый жировой гепатоз; HELLP-синдром; острую почечную недостаточность; отек легких и отслойку плаценты.

Эклампсию определяют как возникновение у женщин с ПЭ судорог, которые не могут быть объяснены другими причинами. При постановке диагноза ПЭ необходима госпитализация в стационар. При тяжелой ПЭ необходим перевод в реанимационное отделение и подготовка к родоразрешению. При ПЭ умеренной тяжести вопрос о дальнейшей тактике лечения зависит от срока беременности, состояния плода, эффективности лечения.

ПЭ на фоне хронической АГ диагностируется в том случае, если на фоне АГ, существующей до беременности или диагностированной до 20-й недели, появляются следующие симптомы:

- ✓ протеинурия (0,3 г белка и более в суточной моче), впервые возникшая после 20-й недели беременности у женщины с АГ без протеинурии в ранние сроки беременности (до 20 нед);
- ✓ резкое увеличение протеинурии после 20-й недели беременности у пациентки с АГ и протеинурией до 20 нед беременности;

- ✓ резкое повышение АД у женщин, у которых ранее (до 20 нед беременности) АД легко контролировалось;
  - ✓ олигурия, увеличение креатинина; тромбоцитопения, гемолиз; повышение АСТ, АЛТ, генерализованные отеки.
- В настоящее время накоплено достаточно данных о том, что частота развития ПЭ у беременных с хронической АГ значительно увеличивается по сравнению с женщинами, имеющими до беременности нормальный уровень АД. Прогноз для матери и плода в данном случае много хуже, чем при каждом из этих заболеваний в отдельности [12,13].

В настоящее время АГ беременных, преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, гемолитико-уремический синдром (ГУС)/тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) беременных считаются проявлениями эндотелиальной дисфункции с вовлечением многих органов и систем, в том числе головного мозга, печени, почек, кровеносных сосудов и плаценты.

Особенности лечения АГ у беременных

Цель лечения беременных с АГ – предупредить осложнения, обусловленные высоким уровнем АД, обеспечить сохранение беременности, нормальное развитие плода и успешные роды [6,7,13]. Не рекомендуется: ограничение потребления соли и жидкости, уменьшение лишней массы тела до завершения беременности, физические нагрузки. Целесообразность постельного режима не доказана, даже в случаях присоединения преэклампсии. Ограничение соли может усугубить нарушение фетоплацентарного кровотока. Кроме того, необходимо избегать резкого снижения АД (пациентка находится в состоянии гиповолемии). Длительное лечение антигипертензивными препаратами беременных с хронической АГ до сих пор является предметом споров. Как высокое, так и низкое АД может нарушить маточно-плацентарный кровоток и подвергнуть риску развитие плода. У беременных с тяжелой АГ не проводилось контролируемых плацебо клинических исследований по оценке эффективности лечения и по этическим соображениям их проведение едва ли предвидится [14,15].

Фармакотерапия АГ при беременности

Более десяти классов лекарственных средств используют при лечении АГ. Однако для лечения АГ при беременности допускается применение лишь отдельных препаратов, относящихся к шести из этих групп. При беременности применяются только антигипертензивные препараты, безопасность которых установлена многолетними клиническими наблюдениями. Практически все антигипертензивные препараты проникают через плаценту и потенциально способны оказывать нежелательное влияние на плод, новорожденного и/или дальнейшее развитие ребенка. Спектр антигипертензивных препаратов, используемых при беременности, ограничен.

В связи с этим при выборе фармакотерапии целесообразно использовать принятые в США критерии классификации лекарственных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (FDA – Food and Drug Administration), представленные в таблице 2.

Таблица 2 - Критерии классификации лекарственных препаратов по безопасности для плода FDA, США [15]

А	Контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода
В	В экспериментальных исследованиях у животных не обнаружен риск для плода, но исследования у беременных не проводились; либо в эксперименте получены нежелательные эффекты, которые не подтверждены в контрольных исследованиях у беременных в I триместре. Нет очевидного риска во II, III триместрах
С	В экспериментальных исследованиях выявлен риск для плода (тератогенное, эмбриотоксическое действие), не было контролируемых исследований у беременных; либо экспериментальных и клинических исследований не проводилось. Препараты могут назначаться, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода
Д	В экспериментальных и клинических исследованиях доказан риск для плода. Препарат расценивается как опасный, но может назначаться беременным по жизненным показаниям, а также в случае неэффективности или невозможности использования препаратов, относящихся к классам А, В, С
Х	Опасное для плода средство, негативное воздействие этого лекарственного препарата на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери

Следует уточнить, что антигипертензивных лекарственных средств, относящихся к классу А, для лечения АГ у беременных в настоящее время не существует. Необходимо помнить, что ни один препарат не является стопроцентно безопасным на ранней стадии беременности.

Основными принципами лекарственной терапии в период беременности являются доказанная эффективность и доказанная безопасность. В современных рекомендациях по ведению больных АГ, основными препаратами для лечения беременных, отвечающими требованиям к фармакотерапии в период беременности, названы метилдопа, β-адреноблокаторы, α-β-адреноблокатор лабеталол, блокаторы медленных кальциевых каналов и некоторые вазодилататоры миотропного действия [9,10,15-18].

Метилдопа в соответствии с классификацией FDA (таблица 2) относится к классу В и является в большинстве стран препаратом первой линии при лечении АГ беременных. Выбор основан на результатах длительного опыта применения препарата в период гестации, продемонстрировавшего безопасность препарата для матери, плода и новорожденного. Клиническими исследованиями было показано, что в ходе лечения 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 [16]. Доза препарата обычно составляет 500-2000 мг/сут в 2-3 приема. Безопасность длительного применения метилдопы у беременных подтверждается не только результатами нескольких контролируемых исследований, но и более чем 7-летним наблюдением за детьми, матери которых во время беременности принимали метилдопу [17,18]. К недостаткам препарата относится тот факт, что метилдопа не всегда хорошо переносится

беременными: у 22% женщин на фоне терапии метилдопой 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.

Празозин – единственный блокатор  $\alpha_1$ -адренорецепторов, который считается не только эффективным, но и безопасным во время беременности. Безопасность празозина при беременности установлена в небольших контролируемых исследованиях. При умеренной и тяжелой АГ его обычно назначают в комбинации с  $\beta$ -адреноблокатором, который нивелирует вызываемую им рефлекторную тахикардию. Терапию празозином следует начинать с малых доз (0,5 мг) из-за опасности развития ортостатической гипотонии. После приема первой дозы препарата больные не менее 3 ч должны оставаться в горизонтальном положении. Доза празозина варьирует от 1 до 15 мг/сут в 2 приема. В настоящее время празозин считается антигипертензивным препаратом второго ряда и назначается в случае неэффективности (или недостаточной эффективности) метилдопы, лабеталола или  $\beta$ -адреноблокатора с внутренней симпатомиметической активностью (ВСА) – окспренолола или пиндоллола [14,15,18].

$\beta$ -адреноблокаторы. В соответствии с классификацией FDA  $\beta$ -адреноблокаторы пиндолол и ацебутолол относятся к классу В; метопролол, тимолол, окспренолол, пропранолол - к классу С, атенолол – к классу D в 1997 году и к классу С с 2000 года. К настоящему времени опубликовано много сообщений об изучении эффектов  $\beta$ -адреноблокаторов при лечении АГ в период беременности, и в большинстве из них указывается на успешное использование препаратов этой группы. Данные нескольких рандомизированных клинических исследований в целом свидетельствуют, что  $\beta$ -адреноблокаторы эффективны и безопасны в качестве антигипертензивной терапии АГ беременных.

Пиндолол является неселективным  $\beta$ -адреноблокатором с внутренней симпатомиметической активностью (ВСА), наиболее выраженной в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов. Активируя  $\beta_2$ -адренорецепторы сосудов, он (в отличие от  $\beta$ -адреноблокаторов без ВСА) уменьшает ОПСС. При беременности пиндолол увеличивает маточно-плацентарный кровоток и улучшает функцию почек матери. Пиндолол оказывает такое же благоприятное влияние на течение и исходы АГ при беременности, как и метилдопа, но в меньшей степени замедляет внутриутробное развитие плода, чем атенолол [17,18]. Дозы пиндоллола составляют 10-60 мг/сут в 2 приема. Другие  $\beta$ -адреноблокатора с ВСА – ацебутолол, окспренолол, метопролол – не уступают метилдопе по эффективности лечения беременных с АГ, однако они не получили такого широкого распространения, как пиндолол. По данным системного обзора, по сравнению с плацебо  $\beta$ -адреноблокаторы уменьшают вероятность развития тяжелой АГ и потребность в добавлении других антигипертензивных средств. Влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на неонатальные исходы не анализировались [14,19]. Однако имеются данные о том, что  $\beta$ -адреноблокаторы могут замедлять внутриутробное развитие плода, причем выраженность этого эффекта напрямую зависит от длительности терапии. По этой причине  $\beta$ -адреноблокаторы не рекомендуется применять в I и II триместрах беременности [7]. Из доступных  $\beta$ -адреноблокаторов для лечения АГ при беременности не подходят неселективные препараты, которые, блокируя  $\beta_2$ -адренорецепторы, повышают сосудистый тонус и тем самым могут уменьшать маточно-плацентарный кровоток и как следствие замедлять внутриутробное развитие плода. Кроме того, неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, в частности пропранолол, могут усиливать родовую деятельность и вызывать брадикардию и гипогликемию у новорожденного.

Атенолол также противопоказан при беременности. По данным нескольких исследований, атенолол в большей степени, чем другие  $\beta$ -адреноблокаторы, замедляет внутриутробное развитие плода. По данным нескольких исследований, масса тела и рост новорожденных, матери которых во время беременности принимали атенолол, были достоверно меньше, чем у новорожденных, матери которых получали другие  $\beta$ -адреноблокаторы, другие антигипертензивные средства или даже не получали никакой терапии. Неблагоприятный эффект атенолола на внутриутробное развитие плода был тем больше, чем в более ранние сроки беременности начинали терапию [16,18]. Из доступных  $\beta$ -адреноблокаторов для лечения АГ при беременности наиболее широко используются метопролол, окспренолол и особенно пиндолол.

Лабеталол является комбинированным блокатором  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -адренергических рецепторов, обладающий вазодилатирующими свойствами за счет блокады  $\alpha$ -рецепторов сосудов. Широко используется за рубежом как препарат замены при неэффективности или непереносимости препарата выбора – метилдопы. Лабеталол относится к препаратам класса С по FDA. Привлекательность лабеталола усиливает тот факт, что у него слабее, чем у других  $\beta$ -адреноблокаторы, выражена способность проникать через плаценту. В плацебо-контролируемом исследовании показано, что при мягкой и умеренной АГ во время беременности лабеталол не вызывает задержки внутриутробного развития плода или гипогликемии у новорожденных. Он более эффективно контролирует АД, чем метилдопа, и лучше переносится. По антигипертензивной эффективности его действие сопоставимо с гидралазином. Лабеталол более удобен для длительного применения, чем комбинация обычного  $\beta$ -адреноблокатора и гидралазина или празозина. Вместе с тем, безопасность лабеталола изучена в меньшей степени, чем препарата метилдопа. Лабеталол может вызывать повреждение печени и потому обычно относится к препаратам второго ряда для лечения АГ при беременности [18].

Блокаторы медленных кальциевых каналов. По классификации FDA большинство блокаторов медленных кальциевых каналов относятся к классу С. Мнения относительно безопасности и эффективности данной группы антигипертензивных средств при лечении АГ в период беременности неоднозначны. Комитет экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями обращает внимание, что при использовании блокаторов кальциевых каналов при АГ в период беременности не отмечено ни отрицательного влияния, ни позитивного воздействия на прогноз беременности и родов. По этой причине ряд авторов рекомендуют использовать блокаторы кальциевых каналов для лечения острой и хронической АГ беременных в случаях, когда АГ рефрактерна к терапии метилдопой или  $\beta$ -адреноблокаторами, либо существуют противопоказания для использования указанных препаратов. Одновременно в рекомендациях ЕОГ-ЕОК, 2003, блокаторы кальциевых каналов представлены как препараты второй линии. Авторами документа отмечено, что блокаторы кальциевых каналов, вероятно, более эффективны в лечении АГ беременных, чем  $\beta$ -адреноблокаторы [19,20]. Существует настороженность по поводу потенциального риска тератогенных эффектов блокаторов кальциевых каналов, так как кальций активно участвует в процессах органогенеза.

В доступной литературе достаточно сообщений об успешном использовании как короткодействующего нифедипина в качестве средства для фармакотерапии тяжелой АГ, гипертонических кризов у беременных, так и ретардных форм нифедипина для продолжительной базисной терапии АГ в период гестации. Все исследователи сообщают об устойчивом антигипертензивном эффекте нифедипина. Большинство авторов подчеркивают отсутствие серьезных осложнений и, в частности, развития тяжелой гипотензии у матери при использовании в клинической практике нифедипина. Однако следует иметь в виду, что нифедипин короткого действия при сублингвальном использовании в ряде случаев может провоцировать резкое падение АД, что приводит к снижению плацентарного кровотока, поэтому при гипертоническом кризе у беременной его следует применять перорально. Следует помнить о том, что совместное применение антагонистов кальция и сульфата магния противопоказано. Описаны случаи гипотензии, угнетения сократимости миокарда, инфаркта миокарда и нервно-мышечной блокады при использовании этой комбинации препаратов [6,15,18]

Периферические вазодилататоры в настоящее время не применяются для плановой терапии и используются только в экстренных ситуациях. Гидралазин относится по FDA к классу В и является одним из наиболее часто применяемых за рубежом препаратов для парентерального введения при внезапном резком повышении АД у женщин с АГ в период гестации. Препарат, по мнению ряда исследователей, оказывает быстрый, но контролируемый антигипертензивный эффект, не оказывает негативного влияния на сердечный выброс матери и кровообращение плода. Одновременно многие авторы указывают, что гидралазин может вызвать достаточно много побочных эффектов у матери (головная боль, тахикардия, аритмия, олигурия, гипотония, гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов, тромбоцитопения) и брадикардию у плода. В Европе отказались от применения гидралазина и рекомендуют использовать при гипертонических кризах в период беременности лабеталол (для внутривенного введения), нифедипин и метилдопу (перорально). Дигидралазин близок к гидралазину по эффектам, но способен оказывать неблагоприятное влияние на углеводный обмен, его применяют лишь в случае неэффективности других лекарственных средств, используемых при купировании тяжелой АГ, – гидралазина, нифедипина, лабеталола.

Антигипертензивное действие гидралазина ослабевает со временем, поскольку препарат вызывает рефлекторную тахикардию и задержку жидкости. По этой причине его обычно используют для усиления действия метилдопы или  $\beta$ -адреноблокатора [6,15,20]. В настоящее время гидралазин считается антигипертензивным препаратом второго ряда и назначается при неэффективности (или недостаточной эффективности) метилдопы, лабеталола или  $\beta$ -адреноблокатора с ВСА (окспренолола или пиндоллола). Клофелин – гипотензивный препарат центрального действия используется вместо метилдопы при ее неэффективности (категория С). В настоящее время в Европе и США у беременных не используется.

Диуретики. Тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики – один из основных классов антигипертензивных препаратов, которые широко используют при лечении АГ у небеременных больных, особенно пожилого возраста. Основным аргументом против использования диуретиков для лечения АГ у беременных является то, что они уменьшают объем циркулирующей плазмы и тем самым могут оказывать неблагоприятное влияние на внутриутробное развитие плода. К тому же они повышают сывороточные концентрации мочевой кислоты, что может привести к неправильному диагнозу о присоединении преэклампсии к хронической АГ [15,18]. По данным метаанализа, нет доказательств способности диуретиков предотвращать развитие преэклампсии у беременных, в то же время при их применении часто отмечаются тошнота и рвота [1,15,21]. В любом случае тиазидные диуретики с большой осторожностью следует применять у женщин с преэклампсией.

Категорически противопоказаны беременным ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Достоверно установлено, что они способны угнетать экскреторную функцию почек плода, вызывать маловодие, а впоследствии – даже безводие. Если пациентка постоянно принимала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и продолжила их прием в начале беременности, это в любом случае не является показанием к прерыванию беременности, поскольку описанные выше побочные эффекты присущи при условии применения препарата во II и III триместрах беременности. Однако больную обязательно переводят на другие антигипертензивные средства сразу же после установления беременности (лучше на этапе ее планирования). Такая же тактика принята относительно блокаторов рецепторов ангиотензина II [3,15,16].

Таким образом, не все антигипертензивные препараты подходят для лечения АГ при беременности. По мнению разных авторов, препаратами первого ряда являются метилдопа, а также лабеталол, окспренолол и пиндолол. К препаратам второго ряда относятся празозин, гидралазин и нифедипин. Не рекомендуется использовать во время беременности диуретики, а также атенолол и пропранолол. ИАПФ и БРА противопоказано применять во II и III триместрах беременности. Применение этих препаратов в указанные сроки связано с высоким риском задержки внутриутробного развития плода, маловодия, костных дисплазий с нарушением оксификации свода черепа и укорочением конечностей, респираторного дистресс-синдрома, гипотензии, гипоплазии легких, дисгенезии почек, острой почечной недостаточности у плода или новорожденного, а также их гибели [15,16,22].

Лечение гипертонического криза

Значительное повышение АД у беременных требует его снижения. САД  $\geq 170$  мм рт. ст. или ДАД  $\geq 110$  мм рт. ст. у беременных должно рассматриваться как неотложное состояние, и в этом случае абсолютно необходима госпитализация. Главное правило при лечении гипертонических кризов – осторожное и контролируемое снижение АД. Слишком агрессивное лечение может привести к снижению перфузионного давления ниже минимального уровня, необходимого для нормального функционирования органов. Это приведет к дальнейшему повреждению структур головного мозга, миокарда или почек, снижению плацентарного кровообращения, отслойке плаценты и гипоксии плода [18,22,23]. При проведении гипотензивной терапии следует иметь в виду, что снижение АД должно быть не более 20% от исходного. Применение диуретиков для лечения ПЭ с отеком легких не оправдано, так как при ПЭ уменьшается объем циркулирующей крови [10,15].

Осторожно: внезапная и тяжелая гипотензия может возникнуть при назначении любого из этих препаратов, особенно короткодействующего нифедипина. Конечной целью лечения беременных с АГ в экстренных ситуациях должно быть его

постепенное снижение до нормальных величин. Клиническое замечание: при лечении гипертонического криза внутривенный путь введения препаратов безопаснее и предпочтительнее, чем оральный или внутримышечный, так как позволяет предупредить развитие тяжелой гипотензии путем прекращения инфузии.

Как указано выше препаратами выбора при гипертонических кризах в период беременности являются гидралазин и лабеталол (таблица 3).

Таблица 3 – Лечение острой тяжелой гипертензии при преэклампсии [15,18]

Препарат	Методика введения
Гидралазин	5 мг в/в, затем 10 мг каждые 20-30 минут до максимальной дозы – 25 мг, при необходимости повторить через несколько часов
Лабеталол	20 мг в/в болюсно, затем 40 мг каждые 10 минут и по 80 мг каждые 10 минут еще 2 раза до максимальной дозы – 220 мг
Нифедипин (неоднозначно)	10 мг per os каждые 20 минут до максимальной – 30 мг. Соблюдать осторожность при применении с магния сульфатом, так как может произойти резкое падение АД
Нитропрессида натрия (редко, при отсутствии эффекта от предыдущих фактов)	0,25 мкг/кг/мин до максимальной дозы – 5 мкг/мин. При применении более четырех часов может наблюдаться отравление плода цианидом

Широко используемый в Казахстане при лечении криза магния сульфат не относится к антигипертензивным препаратам, является противосудорожным средством и, по мнению FDA, относится к категории А. Препарат не применяется для длительного лечения АГ в период гестации, а используется парентерально с целью профилактики судорожного синдрома при ПЭ или рецидивирующих судорогах при эклампсии, а также в комплексной терапии острой тяжелой АГ. В рандомизированных клинических исследованиях показано, что применение магния сульфата значительно снижает частоту развития эклампсии и материнской смертности при АГ в период беременности. Поскольку противосудорожное действие сульфата магния не доказано и приступы при эклампсии клинически и электроэнцефалографически нельзя отличить от распространенных тонико-клонических приступов, его применение при эклампсии было основано больше на вере, чем на научных доказательствах. Ввиду эмпирического успеха сульфата магния в акушерской практике имеется мало правильно контролируемых данных, дифференцирующих действие различных противосудорожных средств при эклампсии. Говоря о применении магния при беременности не следует смешивать две проблемы - применение магния как токолитика в виде сульфата магния, применение хлорида магния в растворах для внутривенных инфузий с целью купирования urgentных ситуаций и профилактическое применение магния (перорально) для нутриентной поддержки и оптимизации рационального питания. Дефицит магния у беременных провоцирует не только судороги икроножных мышц, но и аритмию; он меняет глюкозотолерантность тканей, повышает риск избыточной прибавки массы тела и гестационного диабета [15,16,21,23]. Одним из признанных направлений применения магния при беременности является ведение преждевременных родов. Существуют значительные различия в диффузии ионов магния через плодные оболочки при преждевременных и нормальных родах. Снижение содержания ионизированного магния приводит к повышению тонуса миометрия и лежит в основе преждевременных родов [15,18]. Токолитическая активность магния объясняется конкурентным антагонизмом с кальцием и способностью блокировать медленные кальциевые каналы, что приводит к ослаблению сокращений матки.

#### Заключение

Представленные материалы по ведению беременных с различными гипертензивными состояниями основаны на рекомендациях ведущих зарубежных обществ по изучению АГ у беременных. Артериальная гипертензия является, бесспорно, актуальной проблемой у беременных, требующая ранней диагностики и своевременного лечения, а также последующего тщательного наблюдения. Своевременное начало адекватной терапии, являющейся по своей сути профилактической, позволяет существенно улучшить прогноз исхода беременности для матери и для плода. Медикаментозное лечение следует проводить с осторожностью из-за возможного замедляющего влияния некоторых препаратов на рост и развитие плода. Однако риск тератогенного и эмбриотоксического действия лекарств не следует преувеличивать, так как отказ от их обоснованного применения может нанести вред здоровью не только матери, но и ее будущего ребенка.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 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. 25-8.
- 2 Манухин И.Б., Маркова Е.В., Маркова Л.И., Стрюк Р.И. Комбинированная низкодозовая антигипертензивная терапия у беременных с артериальной гипертензией и гестозом // *Кардиология*. – 2012. – № 1. – С.32–38.
- 3 Clivaz Mariotti L., Saudan P., Landau Cahana R., Pechere-Bertschi A. Hypertension in pregnancy // *Rev. Med. Suisse*. – 2007. – Vol. 3(124). – P. 2015–2016.
- 4 Mustafa R., Ahmed S., Gupta A., Venuto R.C. A comprehensive review of hypertension in pregnancy // *J. Pregnancy*. – 2012. – Vol. 5 (3). – P. 534–538.
- 5 Манухин И.Б., Маркова Е.В., Маркова Л.И., Стрюк Р.И. Комбинированная низкодозовая антигипертензивная терапия у беременных с артериальной гипертензией и гестозом // *Кардиология*. – 2012. – № 1. – С.32–38.
- 6 The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *J Hypertens*. – 2007 – Vol. 25. – P. 1105–87.
- 7 Leeman M. Arterial hypertension in pregnancy // *Rev. Med. Brux*. – 2008. – Vol. 29 (4). – P. 340–345.
- 8 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. 1011–53.
- 9 The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Eur Heart J*. – 2003. – Vol. 24. – P. 761–81.
- 10 Gifford RW, August PA, Cunningham G et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy // *Am J Obstet Gynecol*. – 2000 – Vol.183 (1). – P. 1–22.
- 11 The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – P.1206–56.
- 12 Серов В.Н. Гестоз: современная лечебная тактика // *Фарматека*. – 2004 – Vol.1. – P. 67–71.
- 13 Abalos E., Duley L., Steyn D. W., Henderson-Smart D. J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review) // *In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002*.
- 14 Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России. М.: Рашин Продакшин, 2007.
- 15 Food and Drug Administration (USA) information on SafeFetus.com. — Режим доступа: <http://www.safefetus.com/index.htm>, 01.02.2010.
- 16 Mancia G., Backer G., Dominiczak A. et al. Mancia G. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology // *Journal of Hypertension*. – 2007. – 25. – 1105. – P. 1187.
- 17 Podymow T., August P. Update on the Use of Antihypertensive Drugs in Pregnancy // *Hypertension*. – 2008. – 51. – 960-969.
- 18 Barry C., Fielding R., Green P. et al. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy / National Collaborating Centre for Women’s and Children Health // London: Royal of College Obstetrics and Gynecologists, 2010. – 296 p.
- 19 Свищенко Е.П., Безродная Л.В. Эссенциальная артериальная гипертензия // *Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко*. — К.: Морион, 2008. — С. 444-480.
- 20 Oakley, Child A., lung B. et al. Oakley C. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy // *Eur. Heart J*. – 2003. – Vol. 24. – P. 761-781.
- 21 Milne F., Redman C., Walker J. et al. Pre-eclampsia Community Guideline (PRECOG) // *BMJ*. — 2005. — Vol. 330, № 7491. — P. 576-580.
- 22 Von Dadelszen P, Menzies J, Gilgoff S et al. Evidence-based management for preeclampsia // *Front Biosci*. – 2007. – Vol.1 (12). – P. 2876–89.
- 23 Астахова А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. Руководство по фармаконадзору. - М.: Когито-Центр, 2004.

**Г.Н. ШЫҢҒАЕВА, М.И. РАЕВА, Д.А. МАЛИКОВА, А.А. ҚАЛАУБЕКОВА**  
**ЖҮКТИЛЕРДЕГІ АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТЕНЗИЯ: КЛАССИФИКАЦИЯ ЖӘНЕ ДӘЛЕЛДІ МЕДИЦИНА**  
**ТҰРҒЫСЫНАН ЕМІНІҢ ПРИНЦИПТЕРІ**

**Түйін:** Жүкті әйелдердегі артериялық гипертония (АГ) қазіргі медицинаның көкейкесті сұрақтарының арасында ерекше орын алады. Қазіргі таңда АГ медико-әлеуметтік біріккен бөліктеріне, яғни кемінде екі шұғыл, төтенше мәселеден: АГ бүкілдей және ұлттың репродуктивті денсаулығының мәселесі. Артериальды гипертонияның жүкті әйелдердегі негізгі мәселесі: біртұтас терминологияның болмағандығы, АГ ның жіктелулері мен критерийлеріндегі қоланудағы әртүрлілігі, науқастармен емжүргізу тактикасы. Біз дәлелді медицина негізінде жүкті әйелдердегі АГ-ның жіктелуін және дәрілік терапияның ұстанымдарын, сонымен қоса гипертониялық криз кезіндегі шұғыл жәрдемді ұсындық.

**Түйінді сөздер:** жүктілік, артериальды гипертензия, дәрілік терапия

**G.N. CHINGAYEVA, M.I. RAYEVA, D.A. MALIKOVA, A.A. KALAUBEKOVA**  
**ARTERIAL HYPERTENSION OF PREGNANT WOMEN: CLASSIFICATION AND THERAPY FROM POSITION**  
**OF EVIDENCE BASED MEDICINE**

**Resume:** Arterial high blood pressure (arterial pressure, AP) of pregnant occupies the special place among the pressing questions of modern medicine. She is component part at least two extraordinarily sharply standing today medicine-social problems: AP on the whole and reproductive health of nation. Basic problem of AP for pregnant: absence of single terminology, uses different classification and criteria of AP, tactics of conduct of patients. We made an effort on the basis of evidential medicine present classification of AP for pregnant and principles of medicinal therapy.

**Keywords:** pregnancy, hypertension, drug therapy