ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БЕРЕМЕННЫХ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПРИМЕРЫ

О.В. Гайсёнок[1,2]*, О.А. Замятина[1], Н.Ю. Денисова[1], А.С. Леонов[1,3]

[1] Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ
119285, Москва, Мичуринский пр-т, 6

[2] Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

[3] Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ
121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 21

Отражена проблема лечения артериальной гипертонии у беременных. Приводят клинические примеры из собственной практики и обсуждают возможности медикаментозной терапии артериальной гипертонии у беременных с учетом существующих рекомендаций.
Ключевые слова: артериальная гипертония у беременных, метилдопа, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы.
Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(4):411–415

Treatment of hypertension in pregnancy: guidelines and clinical experience

O.V. Gaisenok[1,2]*, O.A. Zamyatina[1], N.Yu. Denisova[1], A.S. Leonov[3]
[1] Joint Hospital and Polyclinic, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Michurinskiy prosp. 6, Moscow, 119285 Russia
[2] State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia
[3] Teaching and Research Medical Center, Administrative Department of the President of the Russian Federation. Timoshenko ul. 21, Moscow, 121359 Russia

Topical issues of the treatment of hypertension in pregnancy are presented. Examples from clinical practice are discussed as well as possible medical treatment of hypertension in pregnant women taking into account actual recommendations.
Key words: hypertension in pregnancy, methyldopa, calcium channel antagonists, beta-blockers.
Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(4):411–415

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ovgaisenok@gnicpm.ru

Артериальная гипертония (АГ) при беременности в настоящее время диагностируется у 5-15% беременных и не только значительно ухудшает прогноз у матери и у ребенка, но и служит причиной летальных исходов, перинатальной смертности (табл.1) [1, 2].

Перинатальная смертность и преждевременные роды (10-12%) при хронической АГ в период беременности значительно превышает соответствующие показатели при физиологически протекающей беременности [3]. Ежегодно во всем мире более 50000 женщин погибает в период беременности из-за осложнений, связанных с АГ [4, 5].

Критерием АГ у беременных в настоящее время считается повышение систолического АД ⩾140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ⩾90 мм рт.ст. О наличии АГ при проведении суточного мониторирования АД (СМАД) свидетельствует среднесуточное АД ⩾130/80 мм рт.ст. [6]. Классификация АГ в зависимости от степени повышения АД представлена в табл. 2 [7, 8].

Таблица 1. Осложнения беременности, ассоциирующиеся с АГ

Осложнения со стороны матери	Осложнения со стороны плода
• Эклампсия	• Прогрессирование фетоплацентарной недостаточности
• Нарушение мозгового кровообращения	• Синдром задержки развития плода
• Острая полиорганная недостаточность	• Асфиксия и гибель плода
• Тяжелые формы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)	
• Отслойка сетчатки	
• Отслойка нормально расположенной плаценты	

Артериальная гипертония у беременных включает в себя следующие формы:

1) АГ, имевшаяся до беременности (гипертоническая болезнь или симптоматическая артериальная гипертония) отмечается у 1-5% беременных женщин. Критерий диагностики – повышение АД >140/90 мм рт.ст. до беременности или в первые 20 нед беременности. АГ обычно сохраняется более 42 дней после родов и может сопровождаться протеинурией.

Сведения об авторах:
Гайсёнок Олег Владимирович *– к.м.н, зав. терапевтическим отделением №3 стационара (общая кардиология) ОБП УДП РФ; н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ*
Замятина Ольга Александровна *– зав. гинекологическим отделением поликлиники ОБП УДП РФ*
Денисова Наталья Юрьевна *– врач-кардиолог лечебно-диагностического отделения поликлиники ОБП УДП РФ*
Леонов Антон Сергеевич *– клинический ординатор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии УНМЦ УДП РФ*

Таблица 2. Классификация степени повышения АД у беременных

Категория	САД, мм.рт.ст.	ДАД, мм.рт.ст.
Нормальное АД	<140	<90
Умеренная АГ	140-159	90-109
Тяжелая АГ	>160	>110

2) Гестационная АГ, сопровождающаяся или не сопровождающаяся протеинурией – это повышение АД, связанное с самой беременностью. Осложняет течение беременности в 6-7% случаев. Гестационная АГ развивается после 20 нед гестации и в большинстве случаев проходит в течение 42 дней после родов. Она приводит к ухудшению перфузии органов. Преэклампсия – это гестационная гипертония, которая сопровождается протеинурией (>0,3 г/сут в суточной моче или >30 мг/моль креатинина в разовой порции мочи). Преэклампсия – системное заболевание, вызывающее изменения в организме, как матери, так и плода. В настоящее время отеки уже не считают диагностическим критерием, так как их частота при нормальном течении беременности достигает 60% [2, 6]. В целом преэклампсия осложняет течение беременности в 5-7% случаев, однако её частота увеличивается до 25% у женщин с АГ, имевшейся до беременности. Преэклампсия чаще встречается при первой беременности, многоплодной беременности, пузырном заносе и сахарном диабете. Она сочетается с плацентарной недостаточностью, которая часто приводит к ухудшению роста плода. Преэклампсия – это одна из частых причин недоношенности, доля которой в структуре причин рождения детей с очень низкой массой тела (менее 1500 гр) составляет 25%.
3) АГ, имевшаяся до беременности и сочетающаяся с гестационной гипертонией и протеинурией. Такая АГ, имевшаяся до беременности, характеризуется дальнейшим ростом АД и появлением протеинурии >0,3 г/сут. после 20 нед гестации.
4) Неклассифицируемая гипертония – если АД впервые измеряют после 20 нед беременности и выявляют гипертонию (сопровождающуюся или не сопровождающуюся системными проявлениями). В таких случаях необходимо продолжать контроль АД в течение 42 дней после родов и в более поздние сроки.

Клинический пример №1

Больная М., 31 год, наблюдалась в ходе течения первой беременности (рис. 1). Из анамнеза известно, что в детстве переболела краснухой, часто переносила ангины, страдает хроническим тонзиллитом, гайморитом. Наследственность отягощена: у обоих родителей гипертоническая болезнь, у матери также сахарный диабет 2 типа и ожирение. Менструации с 11 лет, установились сразу, по 7 дней, с 16 лет отмечала задержки (в среднем через 60 дней), умеренно обильные, безболезненные. Последняя менструация за 3,5 мес до первичного визита к врачу. Наблюдалась у гинеколога в свя-

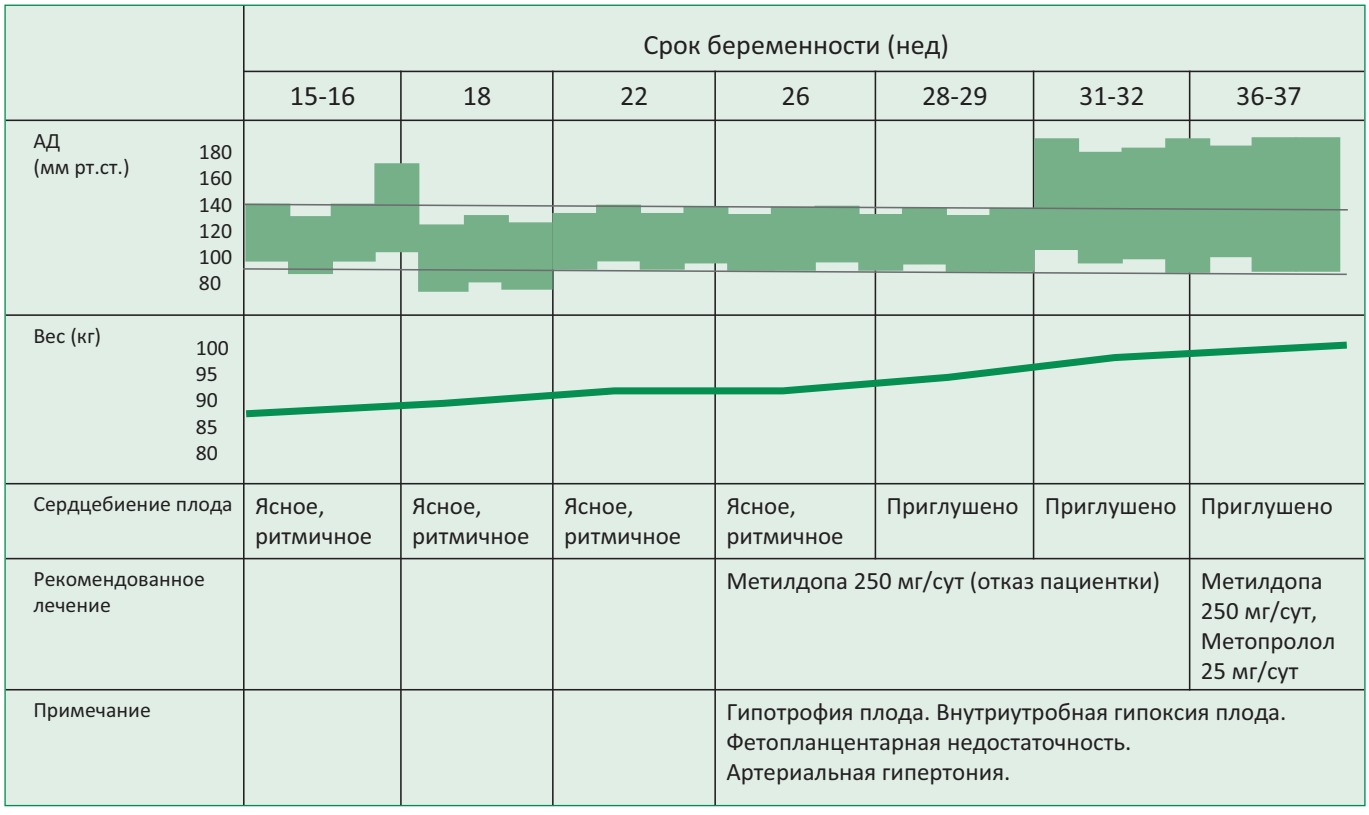

Рисунок 1. Больная М., 31 год. Динамика наблюдения беременности

зи с подозрением на поликистоз яичника. Выставлялся диагноз инфантильная матка, первичное бесплодие. Находясь на отдыхе в Азии, перенесла тропическую лихорадку, тогда же диагностирована беременность. Беременность первая, наступила после трех лет регулярной половой жизни, в браке.

Первое обращение к врачу на сроке 15 нед на фоне отягощенного гинекологического анамнеза. Вес больной 87,5 кг при росте 162 см. По данным УЗИ: беременность 15-16 нед, ЧСС плода 140 уд/мин; плацента 16мм, на 3 см выше внутреннего зева. Артериальное давление (АД) при измерениях 140/95-130/85 мм рт.ст. Кардиологом рекомендовано дообследование.

На 17 неделе беременности значимых отклонений в общем и биохимическом анализах крови, коагулограмме не отмечалось. На ЭКГ синусовая тахикардия, элементы миграции водителя ритма по предсердиям на вдохе. По данным эхокардиографии отклонений от нормы не выявлено, фракция выброса левого желудочка 75%.

По результатам суточного мониторирования АД отмечено умеренное увеличение среднего АД, значительное увеличение нагрузки систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) соответственно, днем (65% и 56%) и ночью (100% и 100%). Максимальное САД за сутки 170 мм рт.ст. в 18 часов, ДАД – 108 мм рт.ст.

На последующих плановых визитах к врачу отмечалось нормальное течение беременности. На 26 нед беременности после консультации кардиолога рекомендован приём метилдопы 250 мг/сут. При визите на 28 нед беременности вес 93,1 кг, сердцебиение плода приглушено, АД 140/90-130/90 мм рт.ст. При обследовании признаки гипотрофии плода, внутриутробной гипоксии плода, фето-плацентарной недостаточности. Антигипертензивную терапию пациентка не принимала, от направления на госпитализацию отказалась, проведена беседа о необходимости постоянного приёма антигипертензивных препаратов.

При визите на 32 нед беременности прибавка в весе составила 2,7 кг, АД при измерениях 180/110-182/112 мм рт.ст. Повторно консультирована кардиологом, выставлен диагноз артериальной гипертонии с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Рекомендована госпитализация, но больная вновь категорически отказалась. К терапии добавлен метопролола тартрат 25 мг/сут, с постепенным увеличением до 50 мг/сут; суточная доза метилдопы увеличена до 750 мг.

При визите на 36 нед беременности прибавка в весе составила 1,2 кг, АД 180/90 мм рт.ст. При кардиотокографии признаки внутриутробной гипоксии плода. Антигипертензивные препараты пациентка по-прежнему не принимала. На последующий приём пациентка не явилась, на телефонные звонки не отвечала (по телефону со слов матери самочувствие пациентки нормальное, рекомендованную терапию не принимает, АД не контролирует, от дальнейшего ведения беременности отказывается).

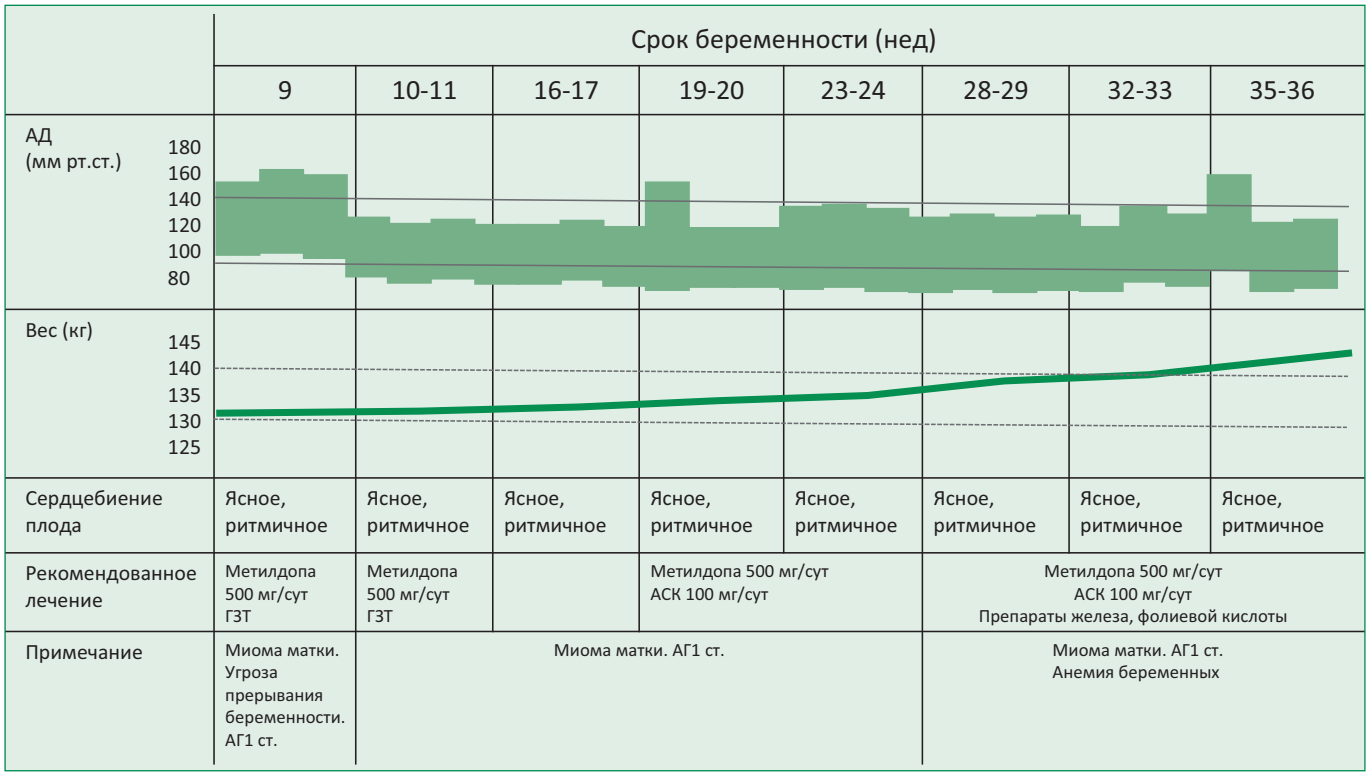

Рисунок 2. Больная В., 44 года. Динамика наблюдения беременности
АГ – артериальная гипертония, ГЗТ – гормонозаместительная терапия, АСК – ацетилсалициловая кислота

Через 3 нед телефонограммой из роддома городской больницы получены сведения о мертворождении мальчика (вес 1980 г, рост 48 см).

Клинический пример №2

Больная В., 44 лет, наблюдалась в ходе течения третьей беременности (рис. 2). В детстве перенесла эпидемический паротит, ветряную оспу, коклюш, скарлатину. В молодом возрасте отмечались частые фолликулярные ангины. В течение нескольких лет страдает гипертонической болезнью, ожирением II степени. Наследственность отягощена: у обоих родителей гипертоническая болезнь, у матери сахарный диабет 2 типа и ожирение.

Менструации с 12 лет, по 5 дней, через 27-28 дней, обильные, безболезненные. Две беременности, 1 срочные роды (мальчик, вес 3950 г, рост 54 см), 1 аборт. Наблюдается у гинеколога по поводу множественной миомы матки в сочетании с аденомиозом, рецидивирующей гиперплазии эндометрия, кист обоих яичников, получала лечение гестагенами. В 1996 г. выполнена резекция левого яичника по поводу кисты желтого тела, клемирования левой маточной трубы. Последняя менструация за 2 мес до первого обращения к врачу.

При визите к гинекологу подтверждена беременность (4-5 недель). На ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 68 уд/мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, по данным эхокардиографии – без значимой патологии. Консультирована окулистом – глазное дно не изменено.

При УЗИ на 8 нед беременности выявлен участок отслойки, недостаточность желтого тела. Больная госпитализирована в стационар ОБП с диагнозом: беременность 7-8 нед, миома матки, угроза прерывания, гипертоническая болезнь I стадии. АД на 9 нед беременности – 160/100 мм рт. ст, вес – 133,3 кг при росте 176 см. Назначена заместительная гормональная, спазмолитическая, антигипертензивная терапия (метилдопа 500 мг/сут).

На 10 нед беременности АД нормализовалось, по результатам УЗИ миома матки без динамики. Рекомендован симптоматический приём метилдопы. При визите на 14 нед беременности динамика веса отсутствует, АД – 120/80 мм рт.ст. На 20 нед беременности отмечены повышения АД до 155/70 мм рт.ст, по данным УЗИ отклонений со стороны плода не отмечалось. Рекомендовано возобновить постоянный приём метилдопы 500 мг/сут, начать приём ацетилсалициловой кислоты 100 мг/сут.

При последующих визитах к врачу АД стабильно в пределах нормальных значений – до 140/80 мм рт.ст. На 30-й нед беременности вес 137 кг, АД при измерениях – 140/75 мм рт.ст. В анализе крови отмечалось снижение уровня гемоглобина до 99 г/л, уровень холестерина 7,29 ммоль/л, общего белка – 59 г/л, в коагулограмме без отклонений от нормы. К терапии добавлены препараты железа, фолиевой кислоты. На 34-й нед беременности при кардиотокографии патологических изменений не отмечалось. На 36-й нед пациентка направлена на дородовую госпитализацию. Роды разрешились в срок кесаревым сечением (девочка, вес 4150 гр, рост 56 см, 8 баллов по шкале Апгар).

Обсуждение

Два вышеописанных случая течения беременности в сочетании с АГ подтверждают, что гипертония у беременных часто способствует развитию различных осложнений со стороны матери и плода, однако наибольшую опасность представляют преэклампсия (независимо от уровня АД) и тяжелая АГ. В этих случаях вероятность развития отслойки плаценты, быстрого прогрессирования АГ с поражением органов мишеней, преждевременных родов либо замедление внутриутробного развития плода резко возрастает. При умеренной АГ в клинических испытаниях не была доказана польза проводимой антигипертензивной терапии, вместе с тем, лечение умеренной АГ предупреждает развитие тяжелой АГ и ее осложнений, что хорошо видно в приведенных клинических случаях.

Целью лечения АГ является предупреждение осложнений, связанных с повышением АД, сохранение беременности, нормальное развитие плода и своевременное родоразрешение. Адекватная антигипертензивная терапия в период беременности будет способствовать также максимальному снижению общего риска сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном периоде. В соответствии с действующими Рекомендациями [6, 9, 10] в настоящее время для лечения АГ в период беременности используют 3 группы антигипертензивных препаратов, отвечающих критериям фармакотерапии в период беременности:

- препараты центрального действия (метилдопа в дозе от 0,25 до 3,0 г/сут в 2-3 приема);
- антагонисты кальция (АК) дигидропиридинового ряда (нифедипин от 30 до 180 мг/сут с медленным высвобождением активного вещества);
- кардиоселективные бета-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол, бетаксолол, небивалол).

В настоящее время метилдопа в большинстве стран считается препаратом первой линии для лечении АГ у беременных [6]. Метилдопа является единственным препаратом, чья безопасность оценивалась не только на этапе лечения во время беременности, но и в отдаленном периоде в отношении развития детей. В ходе наблюдения в течение 7,5 лет за небольшой группой детей, матери которых принимали метилдопу во время беременности, не было выявлено неблагоприятного

влияния препарата на постнатальное физическое и интеллектуальное развитие [11].

Наиболее изученным препаратом группы АК является представитель дигидропиридиновой группы нифедипин. Накоплен достаточный клинический опыт, позволяющий считать его относительно безопасным для плода. Нифедипин обладает прямым и опосредованным эндотелийзависимым вазодилатирующим действием, метаболически нейтрален, улучшает микроциркуляцию за счет позитивного влияния на показатели свертывающей системы крови, а также является эффективным токолитиком [12, 13].

Бета-адреноблокаторы (β-АБ) эффективны и безопасны в качестве антигипертензивной терапии у беременных, что подтверждено данными рандомизированных клинических исследований [14]. Но существует мнение, что назначение на ранних сроках беременности β-АБ, в особенности пропранолола, может привести к задержке развития плода в связи с повышением общего сосудистого сопротивления [15]. В тоже время в плацебо-контролируемом исследовании с применением метопролола не получено данных, указывающих на отрицательное влияние препарата на развитие плода [16]. Преимуществами β-АБ в лечении АГ в период беременности являются: постепенное начало гипотензивного действия, отсутствие влияния на объем циркулирующей крови, отсутствие ортостатической гипотензии, уменьшение частоты развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденного.

Заключение

При тяжелой АГ возникает необходимость назначения комбинированной антигипертензивной терапии. При умеренной АГ у беременных допустимо использование комбинированной терапии с целью достижения целевых значений АД на фоне приема меньших доз препаратов, что позволяет снизить вероятность появления нежелательных эффектов и обеспечить наиболее эффективную органопротекцию у матери.

В настоящее время при выборе антигипертензивной терапии в период беременности следует помнить, что абсолютными противопоказаниями обладают только ингибиторы АПФ, сартаны и прямые ингибиторы ренина. Препараты некоторых других групп, таких как диуретики, центральные α2-агонисты и другие, могут использоваться с учетом индивидуальных особенностей и клинической ситуации.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. Heart 2004;90(12):1499-504.
2. Peters RM, Flack JM. Hypertensive disorders of pregnancy. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2004;33(2):209-20.
3. Serov VN, Strizhakov AN, Markin SA. Guidance on the Practical Obstetrics. Moscow: MIA; 1997. Russian (Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. М.: ООО МИА; 1997).
4. Report of the National High Blood Pressure Education program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183:181-92.
5. Villar J, Say L, Shennan A, et al. Methodological and technical issues related to the diagnosis, screening, prevention, and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2004;85 Suppl 1:S28-41.
6. Diagnosis and treatment of cardiovascular disease during pregnancy. Russian guidelines. Available at: http://scardio.ru/content/Guidelines/beremennie_rek_2013-2.pdf. Accessed by 13.08.2014. Russian (Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. Доступно на: http://scardio.ru/content/Guidelines/beremennie_rek_2013-2.pdf. Проверено 13.08.2014).
7. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;183: S1-S22.
8. Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. J Obstet Gynaecol Can 2014;36(5):416-41.
9. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension (4th revision). Sistemnie Gypertensii 2010 (3): 5-26. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр). Системные гипертензии 2010; (3): 5-26),
10. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood Press 2014;23(1):3-16.
11. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. Lancet 1982;1:647-9.
12. Firoz T, Magee L, MacDonell K et all. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. BJOG 2014 May 16. doi: 10.1111/1471-0528.12737. [Epub ahead of print]
13. Schauf B., Becker S., Abele H. et al. Effect of magnesium on red blood cell deformability in pregnancy. Hypertens Pregnancy 2005;24(1):17-27.
14. Davis RL, Eastman D., McPhillips H. et all. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011; 20(2): 138-45.
15. Redmond GP. Propranolol and fetal growth retardation. Semin Perinatol 1982;6(2):142-7.
16. Wichman K, Rydén G, Karlberg BE. A placebo controlled trial of metoprolol in the treatment of hypertension in pregnancy. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1984;169:90-5.

Поступила: 11.07.2014
Принята в печать: 05.08.2014