

АО «Медицинский Университет Астана»

Применение лекарственных средств, используемых при
сердечно-сосудистых заболеваниях у беременных и
родильниц.

Подготовила: Жунусова Н. 785 ВБ

Проверила: Садыкова Д.З.

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) у беременных в настоящее время является одной из наиболее распространенных форм патологии во время гестации и во многих экономически развитых странах 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 гипертензивного синдрома составляет 20–30%, ежегодно во всем мире более 50 тыс. женщин погибают в период беременности из-за осложнений, связанных с АГ.



Критериями для диагностики АГ при беременности, по данным ВОЗ

- 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.

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.



Физиологические изменения в организме женщины при беременности способствующие развитию АГ

- Увеличение бета - адренореактивности и снижение альфа - адренореактивности.
- Повышение секреции ренина и активации РААС
- Активация симпато - адреналовой системы.
- Увеличение секреции ТТГ и гормонов щитовидной железы.
- Задержка жидкости и развитие физиологической гиперволемии (угроза развития ХСН)
- Повышение массы тела.

- Увеличение ударного объёма на 30-45% в сравнении с состоянием до беременности.
- Тахикардия, на уд / мин.
- Снижение ОПСС на 12-34%, что приводит к формированию гиперкинетического синдрома.
- Физиологическая гипертрофия миокарда на 10-31%
- Увеличение основного обмена и потребления кислорода на 15-30%
- Развитие физиологической тромбофилии.

Динамика АД при беременности.

- I триместр: САД/ДАД снижается на 10-15/5-15 мм.рт.ст.
- II триместр: САД/ДАД стабильное
- III триместр: САД/ДАД повышается на 10-15 мм.рт.ст., превышая его показатели до беременности.

Классификация лекарственных препаратов по степени риска для плода (FDA)

A	Контролируемые исследования не выявили риска для плода, вероятность повреждения плода маловероятна
B	В эксперименте на животных не обнаружен риск для плода, но: контролируемые исследования у беременных не проводились или в эксперименте получены данные которые не подтверждены в исследованиях у беременных в 1 триместре и поздних сроках беременности
C	В эксперименте обнаружен риск для плода, не было контролируемых исследований у беременных. Может назначаться в случае если ожидаемый эффект превышает его потенциальный вред
D	Доказан риск для плода. Опасный. Но может назначаться по жизненным показаниям или неэффективности/невозможности использования препаратов классов A,B и C.
X	Опасный. Негативное влияние на плод превосходит потенциальную пользу для матери. Применение при беременности/возможной беременности противопоказано.

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.

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. Дети этих женщин имеют повышенный риск развития различных метаболических и гормональных нарушений, сердечно-сосудистой патологии.

Поэтому

К медикаментозной терапии артериальной гипертензии у беременных предъявляются особые требования:

- безопасность для эмбриона и плода (как в эксперименте, так и по данным многолетних клинических наблюдений);
- учет патогенеза артериальной гипертензии во время беременности;
- отсутствие влияния на нормальное течение беременности и родов;
- применение минимальных доз препаратов, использование комбинаций препаратов с различным механизмом действия.

Гипотензивные препараты применяемые при беременности.

Класс по FDA	Препарат	Дозировка
A	Не существуют	
B	Метилдопа	0,25 -3 г/сут, в 2-3 приёма.
C	Клонидин	0,075-0,15 мг/сут, в 2-3 приёма.
C	Нифедипин	40-90 мг/сут в 1-2 приёма (в зависимости от формы выпуска)
C	Амлодипин	5-10 мг/сут. 1 раз
C	Верапамил	40-480 мг/сут в 1-2 раза (в зависимости от формы выпуска)

- **Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II противопоказаны** при беременности в связи с высоким риском развития задержки внутриутробного развития плода, костных дисплазий с нарушением оссификации свода черепа, укорочением конечностей, олигогидрамниона, неонатальной почечной несостоятельности (дисгенезия почек, острая почечная недостаточность у плода или новорожденного), возможна гибель плода .

Метилдопа — препарат выбора при лечении артериальной гипертензии у беременных

Он изучен наиболее широко, в том числе в рандомизированных исследованиях, которые подтвердили его безопасность для матери и плода независимо от сроков гестации.

Метилдопа вызывает снижение общего периферического сопротивления сосудов без уменьшения сердечного выброса, почечного кровотока и рефлекторной активации симпато-адреналовой системы, не нарушает маточно-плацентарный кровоток. При использовании метилдопы возможна небольшая задержка жидкости в организме.

Доза метилдопы для лечения АГ у беременных составляет обычно 1-2 г/сут в 3-4 приема, максимальная суточная доза — 2,5-3 г/сут.

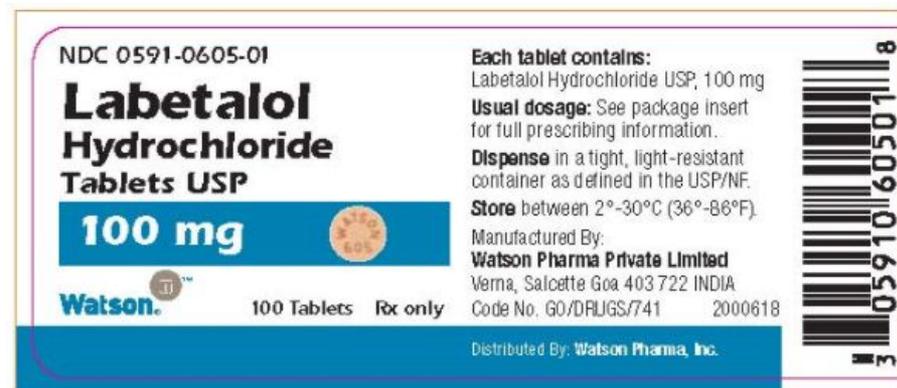
Побочные эффекты метилдопы (сонливость, головная боль, общая слабость, ортостатическая гипотензия, тошнота, запор) у беременных встречаются редко и обычно не препятствуют продолжению терапии.



Блокатор α -/ β адренорецепторов **лабеталол** считают наиболее безопасным среди β -адреноблокаторов. По результатам рандомизированных исследований, сопоставление эффективности метилдопы и лабеталола не выявило преимуществ одного из препаратов по сравнению с другим.

Для длительного лечения лабеталол назначают в дозе от 200 до 1200 мг/сут в 2-3 приема. Парентеральное введение лабеталола позволяет быстро снизить АД в острых ситуациях.

Место лабеталола как препарата второй линии для лечения артериальной гипертензии у беременных определяется его гепатотоксичностью (как у небеременных, так и во время беременности).



В качестве препаратов второго ряда используются β -адреноблокаторы: **Атенолол** в сравнительном исследовании с лабеталолом вызывал сопоставимый гипотензивный эффект и не вызывал тератогенных эффектов, бронхоспазма или брадикардии. Однако у детей, рожденных от матерей, принимавших атенолол, была более низкая масса тела (2750 ± 630 г) по сравнению с группой детей, матери которых получали лабеталол (3280 ± 555 г). Позднее в ряде других исследований было показано, что антенатальное применение атенолола ассоциировалось с замедлением внутриутробного роста и более низкой массой при рождении. Следует отметить, что имеются данные о снижении частоты развития ПЭ у пациенток, принимавших атенолол. В исследовании 56 беременных было показано, что атенолол может снижать частоту развития ПЭ у женщин с высоким сердечным выбросом (более 7,4 л/мин. до 24 нед. гестации) с 18 до 3,8%. В 2009 г. было выявлено, что у этих женщин снижается концентрация fms-подобной тирозинкиназы 1 типа (sFlt-1) – признанного ведущим этиологического фактора ПЭ.



Блокаторы кальциевых каналов

нифедипин, дилтиазем и верапамил находят применение в длительном лечении АГ у беременных чаще в качестве препаратов второй линии, при недостаточной эффективности монотерапии метилдопой. Важно помнить о двух особенностях действия антагонистов кальция при назначении препаратов этой группы беременным: их способности тормозить родовую деятельность и синергизме с сульфатом магния. Токолитический эффект антагонистов кальция используют для предупреждения преждевременных родов, но он может оказаться нежелательным в конце срока беременности, создавая угрозу перенашивания (в связи с этим препараты верапамила и дилтиазема рекомендуют отменять за 2-3 недели до родов, заменяя их гипотензивными средствами других групп). Блокаторы кальциевых каналов, особенно короткого действия, не следует назначать одновременно с сульфатом магния в связи с возможностью развития у беременных неконтролируемой гипотензии и нейромышечной блокады.

Нифедипин короткого действия при сублингвальном использовании в ряде случаев может провоцировать резкое неконтролируемое падение уровня АД, что приводит к снижению плацентарного кровотока. В связи с этим даже при оказании неотложной помощи препарат не стоит принимать внутрь.

Пролонгированные формы нифедипина не вызывают патологического снижения уровня АД, рефлекторной активации симпатической нервной системы, обеспечивают эффективный контроль за уровнем АД на протяжении суток без значимого повышения его вариабельности. Кроме того, АК моделируют гемодинамику, свойственную физиологически протекающей беременности.



Данные нескольких рандомизированных клинических исследований в целом свидетельствуют, что β -адреноблокаторы (β -АБ) эффективны и безопасны в качестве антигипертензивной терапии у беременных.

Существует мнение, что назначенные на ранних сроках беременности β -АБ, в особенности атенолол и пропранолол, могут вызывать задержку развития плода в связи с повышением общего сосудистого сопротивления.

В то же время в плацебо-контролируемом исследовании с применением метопролола не получено данных, указывающих на отрицательное влияние препарата на развитие плода. P. von Dadelszen в 2002 г. провел метаанализ клинических исследований по β -блокаторам и сделал вывод, что задержка развития плода обусловлена не эффектом β -блокаторов, а снижением АД в результате гипотензивной терапии любым препаратом, при этом все гипотензивные препараты одинаково снижали риск развития тяжелой гипертензии в 2 раза по сравнению с плацебо.

С целью минимизации побочных эффектов в период гестации предпочтение целесообразно отдавать кардиоселективным β -АБ с вазодилатирующими свойствами, т.к. это в первую очередь позволяет избежать повышения общего периферического сосудистого сопротивления и тонуса миометрия.

Наиболее перспективным для успешного использования в терапии АГ беременных является высокоселективный β_1 -АБ с вазодилатирующими и вазопротективными свойствами – бисопролол (Бисогамма).

Блокируя β_1 -адренорецепторы сердца, уменьшая стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, бисопролол снижает внутриклеточный ток ионов кальция, урежает частоту сердечных сокращений, угнетает проводимость, снижает сократимость миокарда. При увеличении дозы оказывает β_2 -адреноблокирующее действие. В первые 24 ч после назначения уменьшает сердечный выброс, повышает общее периферическое сосудистое сопротивление, которое максимум через 3 сут. возвращается к исходному уровню.

Гипотензивный эффект связан с уменьшением минутного объема крови, симпатической стимуляцией периферических сосудов, восстановлением чувствительности в ответ на снижение артериального давления и влиянием на центральную нервную систему. Кроме того, гипотензивное действие обусловлено уменьшением активности ренин-ангиотензиновой системы. В терапевтических дозах применение Бисогаммы не оказывает кардиодепрессивного действия, не влияет на обмен глюкозы и не вызывает задержки ионов натрия в организме.

Бисогамма не оказывает прямого цитотоксического, мутагенного и тератогенного действия. Ее преимуществами при 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.

Данный препарат имеет устойчивую антигипертензивную активность, оказывает мягкое хронотропное влияние. Бисопролол (Бисогамма) характеризуется высокой биодоступностью, низкой индивидуальной вариабельностью концентрации в плазме, умеренной липофильностью и стереоспецифической структурой, продолжительным периодом полувыведения, что в совокупности дает возможность его длительного применения.

Препарат отличается низкой частотой прекращения приема, отсутствием побочных эффектов со стороны биохимических, метаболических, почечных и гематологических показателей во время долгосрочных наблюдений.

Не отмечено неблагоприятных влияний бисопролола (Бисогамма) на плод, а также на состояние здоровья, рост и развитие детей в течение их первых 18 мес. жизни. К побочным эффектам β -АБ относятся брадикардия, бронхоспазм, слабость, сонливость, головокружение, редко – депрессия, тревога, кроме того следует помнить о возможности развития «синдрома отмены» .

Данные обсервационных исследований бисопролола (Бисогамма) позволяют предположить эффективность и достаточную безопасность при применении во II–III триместрах беременности.

Нарушение ритма

Основными принципами лечения НРС являются:

- — лечение основного заболевания;
- — устранение провоцирующих факторов и причин возникновения или усиления аритмий;
- — назначение противоаритмических мероприятий (употребление ваготропных средств; противоаритмических препаратов);
- — использование (по показаниям) электроимпульсной терапии, электрокардиостимуляции (ЭКС), оперативного вмешательства на проводящих путях.
- Кроме того, учитывая патогенетические особенности развития аритмии во время беременности, лечение беременных с НРС должно быть направлено:
 - — на улучшение функционального состояния и сократительной функции миокарда;
 - — нормализацию центральной и периферической гемодинамики и маточно-плацентарного кровообращения;
 - — уменьшение расстройств вегетативной нервной системы и активности медиаторного звена симпатoadреналовой системы;
 - — повышение устойчивости к стрессам;
 - — нормализацию энергетического и электролитного обмена.

Таблица 2. Классификация лекарственных препаратов по безопасности для плода (FDA, USA, 2002)

Категории	Определение	Антиаритмические препараты
A	Контролируемые исследования у беременных не выявили риска для плода	–
B	Риск не доказан. По результатам рандомизированных контролируемых исследований у беременных фетотоксичность препарата не выявлена, но в эксперименте токсическое действие описано, или по результатам эксперимента фетотоксичность не наблюдалась, но исследований у беременных не проводилось. Риск фетотоксичности есть, но он незначителен	Лидокаин, соталол, ацебутолол, этацин
C	Риск не может быть адекватно оценен. Фетотоксичность препарата не была исследована в рандомизированных контролируемых исследованиях, или в экспериментах показано токсическое действие препарата. Потенциальный эффект препарата превышает риск фетотоксичности	Хинидин, дизопирамид, прокаинамид, флекаинид, пропафенон, пропранолол, метопролол, ибутилид, верапамил, дилтиазем, дигоксин, аденозин
D	В экспериментальных клинических исследованиях доказан риск для плода. Препарат расценивается как опасный, но может назначаться беременным по жизненным показаниям, а также в случаях неэффективности или невозможности использования препаратов, относящихся к классам А, В, С	Фенитоин, амиодарон, атенолол
X	Опасное для плода средство: негативное воздействие этого лекарственного препарата на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери	

- **К классу IV** относится лидокаин, который считается безопасным и эффективным при внутривенном введении для купирования желудочковых НРС. Препарат проникает через плаценту, и его концентрация в сыворотке плода может достигать 70 % от содержания в сыворотке матери. В случаях перенашивания беременности, при развитии фетального ацидоза возрастает риск токсических эффектов, характеризующихся снижением маточно-плацентарного кровотока, увеличением тонуса миометрия, а также развитием неонатальной лидокаиновой токсичности, включая транзиторное апноэ, гипотензию, мидриаз, брадикардию и судороги новорожденного. У беременных с нарушением функции печени и с наличием сердечной недостаточности используются более низкие дозы лидокаина. Фенитоин, относящийся к IV, противопоказан во время беременности из-за его тератогенного действия. О применении мексилетина у беременных имеется небольшое число публикаций, препарат относится к категории C.
- **Препараты класса IC**, такие как флекаинид и пропafenон, считаются относительно безопасными, хотя их применение ограничено в связи с ограниченными наблюдениями у беременных. Этацизин относится к категории B по FDA, он безопасен и достаточно эффективен для купирования полиморфной желудочковой экстрасистолии, но вследствие ограниченного опыта использование препарата, как и других представителей подкласса, рекомендуется при недостаточной эффективности других ААП

- **II класс (бета-адреноблокаторы)** широко используется во время беременности не только как ААП, но и для лечения артериальной гипертензии у больных с гипертрофической кардиомиопатией, пороками сердца, гипертиреозом. В рандомизированных исследованиях не подтверждается влияние данных препаратов на внутриутробную задержку развития плода. Они также не вызывают брадикардию, апноэ, гипогликемию и гипербилирубинемия. Хотя пропранолол вызывает незначительную внутриутробную задержку развития плода в I триместре. В настоящее время при использовании бета-адреноблокаторов (b-АБ) во время беременности рекомендуется:
 - — избегать, по возможности, их применения в I триместре беременности;
 - — использовать препараты, обладающие b₁-селективностью;
 - — отменять или уменьшать дозировку b-АБ за 2–3 недели до предполагаемого срока родов для предупреждения перенашивания и уменьшения вероятности возникновения неонатальных осложнений.
- Среди b-АБ, используемых в лечении НРС у беременных, наиболее изучены и применяются в клинической практике пропранолол и метопролол. По мнению отечественных авторов, эффективным и безопасным является применение бетаксолола.