

Антигипертензивные препараты при беременности. Влияние на мать и плод.

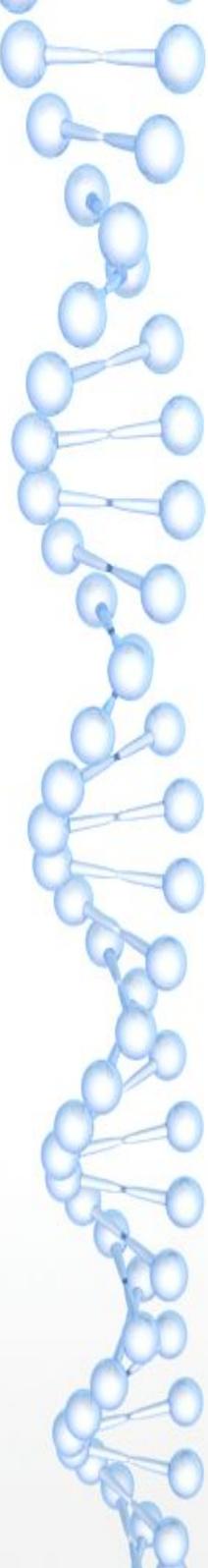


Д.м.н. Большакова О.О.

*Национальный медицинский исследовательский центр
имени В.А.Алмазова,*

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П.Павлова*

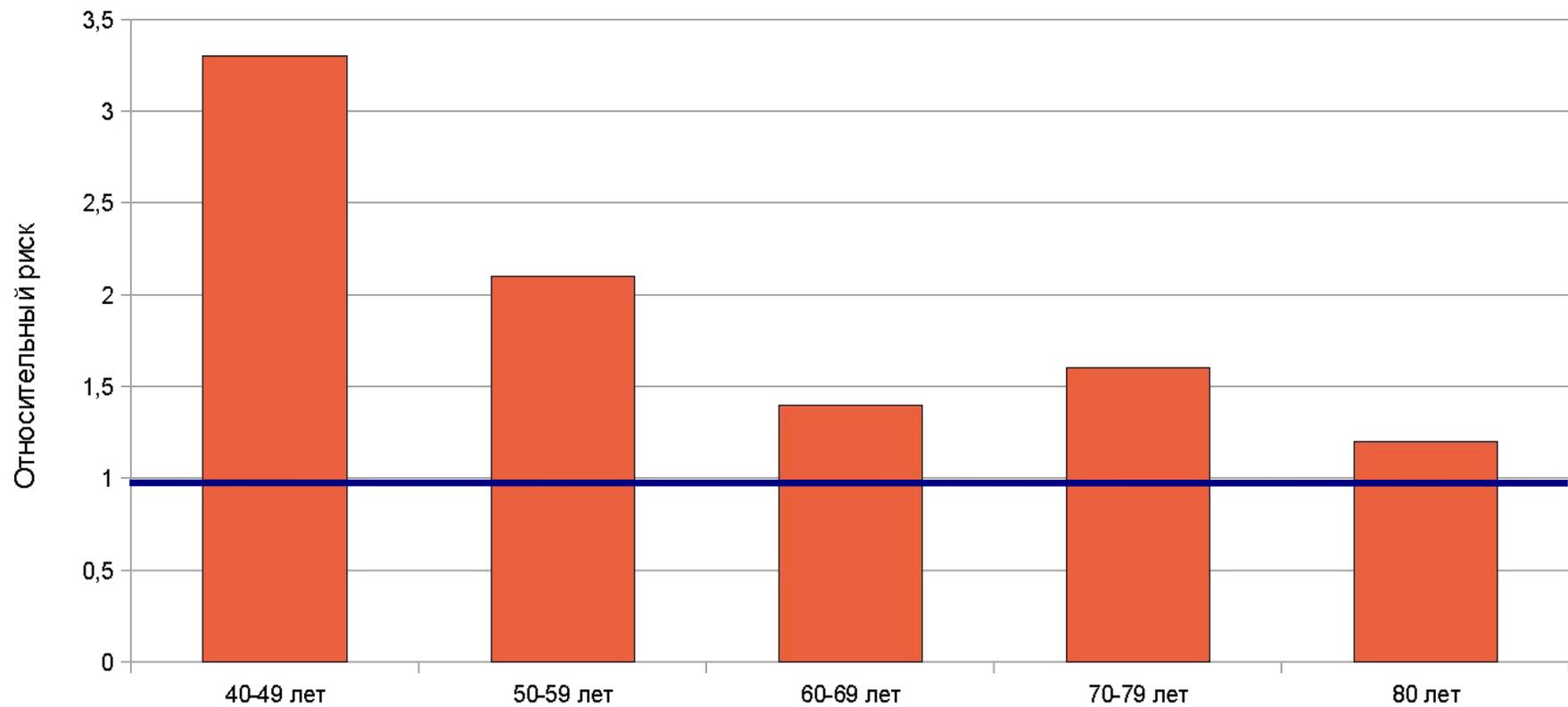
23 мая 2018



АГ и беременность

- АГ осложняет течение 10% беременностей
- Преэклампсия диагностируется в 3,9% случаев
- 16% случаев материнской смертности ассоциировано с АГ

Риск смерти от ИБС у женщин, имевших АД во время беременности (за 1,0 принята смертность женщин, имевших нормальный уровень АД во время беременности)



Изменения гемодинамики во время беременности

1. Увеличение объема плазмы и числа эритроцитов (неделя 8, максимум к неделе 30). Объем плазмы увеличивается на 30-50% по сравнению с исходным уровнем (около 1600 мл).
«Гемодиллюционная анемия».
2. Задержка жидкости и натрия. Объем распределяется между плодом, амниотической жидкостью, внутри- и внеклеточным пространством.
3. Увеличение сердечного выброса на 30-50%.
4. Снижение ОПСС.
5. Изменения системы коагуляции: увеличение содержания плазменных факторов V, VII, VIII, IX, X, XII, уменьшение уровней протеина S и C. Гиперкоагуляция.
6. Венозный стаз (венодилатация, увеличение ОЦК, давление матки на нижнюю полую вену)

Метаболические изменения во время беременности

1. Метаболизм глюкозы: гиперплазия β -клеток, инсулинорезистентность. Уровень гликемии натощак снижается вследствие накопления гликогена, утилизации глюкозы плодом. Относительная гипогликемия позволяет утилизировать жировую ткань, сохраняя глюкозу и аминокислоты для метаболизма плода.
2. Метаболизм липидов: ЛПВП и ЛПНП увеличиваются (максимум ко 2-му триместру). Гипетриглицеридемия способствует росту плода и является депо энергии в организме матери. Этому способствуют повышенный уровень эстрогенов, увеличение потребления пищи и повышение синтеза липидов.

Изменения артериального давления во время беременности

Период	АД	Изменения в организме
I триместр	↓ (5-15 мм рт. ст.)	↑ Прогестерон, простагландины, оксид азота и др. - уменьшение сосудистого тонуса, вазодилатация, снижение чувствительности к норадреналину и ангиотензину (низкое сопротивление маточно-плацентарного кровотока).
II триместр	↔	
III триместр	↑	Формирование кровообращения плода, увеличение продукции кортизола, тироксина, альдостерона и др. - ↑ ОЦК (5%), ЧСС (10-20%), СВ (30-50%), массы тела
Роды	↑↑↑	



Определение (ESC, 2011)

Артериальная гипертензия при беременности диагностируется на основании абсолютных цифр

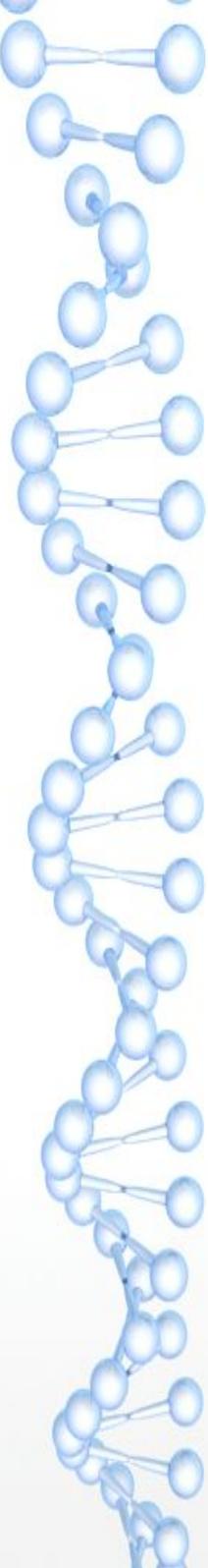
АД:

Повышение систолического АД ≥ 140 мм рт. ст.

и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст.

Как правило, учитываются два последовательных измерения, выполненные не менее, чем через

4-6 часов



**Повышение САД ≥ 30 мм рт. ст.
и/или ДАД ≥ 15 мм рт. ст. по
сравнению с предыдущим
измерением.**

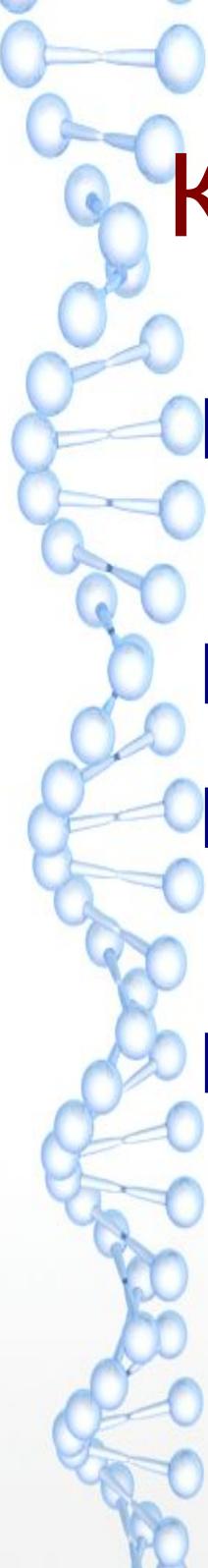
(THE NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION
PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE
IN PREGNANCY, 2000)



Классификация (ESC, 2011)

По уровню АД:

- Мягкая/умеренная гипертензия (140-159/90-109 мм рт. ст.)
- Тяжелая гипертензия ($\geq 160/110$ мм рт. ст.)



Классификация (ESC, 2011)

- Хроническая (“предсуществующая”) гипертензия
- Гестационная гипертензия
- Гестационная гипертензия с протеинурией на фоне хронической АГ
- Неклассифицируемая гипертензия антенатального периода

Обследование беременных с АГ

Тип АГ	Обследование	Кратность
Хроническая гипертензия	Протеинурия	На каждом визите
	Анализ крови для исключения преэклампсии	При внезапном повышении АД или появлении протеинурии
Гестационная гипертензия	Протеинурия	1-2 раза в неделю
	Анализ крови для исключения преэклампсии	Еженедельно
Преэклампсия	Протеинурия	В момент установки диагноза. При отсутствии протеинурии повторять ежедневно
	Контроль анализа крови	Дважды в неделю или по необходимости

* Анализ крови: полный клинический анализ крови, креатинин, мочевины, электролиты, «печеночные» тесты



Общие принципы ведения беременных с хронической АГ в антенатальном периоде:

- Следует проводить антигипертензивную терапию с учетом анамнеза, предшествующей эффективности терапии и профиля тератогенности препаратов;
- Если беременность наступила у женщины, получающей терапию ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II (сартанами), эти препараты следует отменить, заменив их на альтернативные;
- Для беременной женщины с неосложненной хронической АГ следует снижать АД до уровней $<150/100$ мм рт. ст., однако диастолическое АД не должно быть ниже 80 мм рт. ст.
- Если АД не превышает 160/100 мм рт. ст. вне зависимости от наличия антигипертензивной терапии, не следует рекомендовать родоразрешение ранее 37 недель гестации.

Общие принципы ведения беременных с АГ:

Тактика	Степень АГ (мм рт. ст.)		
	Мягкая АГ (140-149/90-99)	Умеренная АГ (150-159/100-109)	Тяжелая АГ (≥160/110)
Госпитализация	Нет	Нет	Да (до достижения уровня АД ≤159/109 мм рт. ст.)
Медикаментозная терапия	Нет	Пероральная терапия (лабеталол препарат первой линии). Цель: ДАД 80-100 мм рт. ст., САД <150 мм рт. ст.	Пероральная терапия (лабеталол препарат первой линии). Цель: ДАД 80-100 мм рт. ст., САД <150 мм рт. ст.
Контроль АД	Еженедельно	Не реже 2 раза в неделю	Не реже 4 раз в неделю
Контроль протеинурии	На каждом визите с использованием тест-полоски	На каждом визите с использованием тест-полоски	Ежедневно с использованием тест-полоски
Контроль анализов крови	В рамках рутинной практики	Полный клинический анализ крови, функция почек, электролиты, билирубин, АЛТ, АСТ. При отсутствии протеинурии не требуются.	При выявлении и еженедельно полный клинический анализ крови, функция почек, электролиты, билирубин, АЛТ, АСТ.

Общие принципы ведения беременных преэклампсий

Тактика	Степень АГ (мм рт. ст.)		
	Мягкая АГ (140-149/90-99)	Умеренная АГ (150-159/100-109)	Тяжелая АГ (≥160/110)
Госпитализация	Да	Да	Да
Медикаментозная терапия	Нет	Пероральная терапия (лабеталол препарат первой линии). Цель: ДАД 80-100 мм рт. ст., САД <150 мм рт. ст.	Пероральная терапия (лабеталол препарат первой линии). Цель: ДАД 80-100 мм рт. ст., САД <150 мм рт. ст.
Контроль АД	Не реже 4 раз в сутки	Не реже 4 раз в сутки	Чаще 4 раз в сутки, в зависимости от клиники
Контроль протеинурии	Не требуется	Не требуется	Не требуется
Контроль анализов крови	Полный клинический анализ крови, функция почек, электролиты, билирубин, АЛТ, АСТ дважды в неделю	Полный клинический анализ крови, функция почек, электролиты, билирубин, АЛТ, АСТ трижды в неделю	Полный клинический анализ крови, функция почек, электролиты, билирубин, АЛТ, АСТ трижды в неделю

Антигипертензивная терапия беременных.

Вопросы:

- Целевые уровни АД?
- Когда начинать лечение?
- Имеются ли преимущества одних антигипертензивных препаратов перед другими? В чем эти преимущества – в эффективности ответа? В безопасности?
- Одинаков ли подход к терапии беременных с хронической и гестационной АГ?
- Имеются ли различия исходов для матери и ребенка в зависимости от жесткости контроля АД во время беременности?

Классификация тератогенности лекарственных препаратов (FDA)

Категория	Определение
A	Адекватные контролируемые исследования, проведенные у беременных, не выявили увеличения риска развития аномалий плода в любом триместре.
B	Исследования у животных не выявили опасности для плода; однако не проводилось контролируемых исследований у беременных. В исследованиях на животных были выявлены нежелательные явления, однако адекватные контролируемые исследования у беременных не обнаружили риск для плода в любом триместре.
C	В исследованиях у животных выявлены нежелательные явления; однако не проводилось контролируемых исследований у беременных, или не было ни исследований у животных, ни контролируемых исследований у беременных.
D	Адекватные контролируемые или обсервационные исследования, проведенные у беременных, выявили увеличения риска для плода. Однако польза проводимой терапии может перевешивать потенциальный риск. Например, препарат может быть назначен в жизнеугрожающей ситуации или при наличии серьезных заболеваний, при которых препараты с лучшим профилем безопасности не могут использоваться или оказываются неэффективными.
X	Адекватные контролируемые или обсервационные исследования у беременных или у животных доказали наличие риска для плода или риска аномалий. Назначение таких препаратов противопоказано беременным или женщинам, способным забеременеть.

Антигипертензивная терапия беременных.

Что нам известно:

Нет доказательств преимуществ проведения антигипертензивной терапии у беременных с мягкой/умеренной АГ.

Практически все антигипертензивные препараты относятся к категории С по классификации FDA.

До 50% беременностей являются незапланированными, более 60% женщин принимают различные лекарственные препараты на момент наступления беременности. Около 5% - препараты категории X.

Пероральные антигипертензивные препараты, назначаемые при беременности

Препарат	Доза	Механизм	Противопоказания	Примечания
Метилдопа	250-750 мг 3 раза в сутки	Центральный	Депрессия	Медленное начало действия (в течение 24 часов). Сухость во рту, седация, депрессия, нарушения зрения. Клонидин — синдром отмены
Клонидин	75-300 мкг 3 раза в сутки			
Лабеталол	200-400 мг 3 раза в сутки	Бета-блокатор с вазодилатирующими свойствами	Бронхиальная астма, нарушения проводимости	Бронхоспазм, брадикардия, головные боли, тошнота
Окспренолол	20-160 мг 3 раза в сутки			
Нифедипин	20-60 мг 2 раза в сутки	Блокатор кальциевых каналов	Аортальный стеноз	Головные боли, приливы, тахикардия, отеки
Празозин	0.5-5 мг 3 раза в сутки	Альфа-блокатор		Ортостатическая гипотензия

Бета-адреноблокаторы при беременности

Группа часто назначаемых препаратов.

Показания при беременности: артериальная гипертензия, ГКМП, тиреотоксикоз, нарушения ритма.

Обладают способностью проникать через плацентарный барьер, а также в грудное молоко.

Основные побочные эффекты: задержка внутриутробного роста плода, нарушения дыхания, брадикардия и гипогликемия новорожденных (особенно при начале терапии на ранних сроках беременности, недели 12-24)

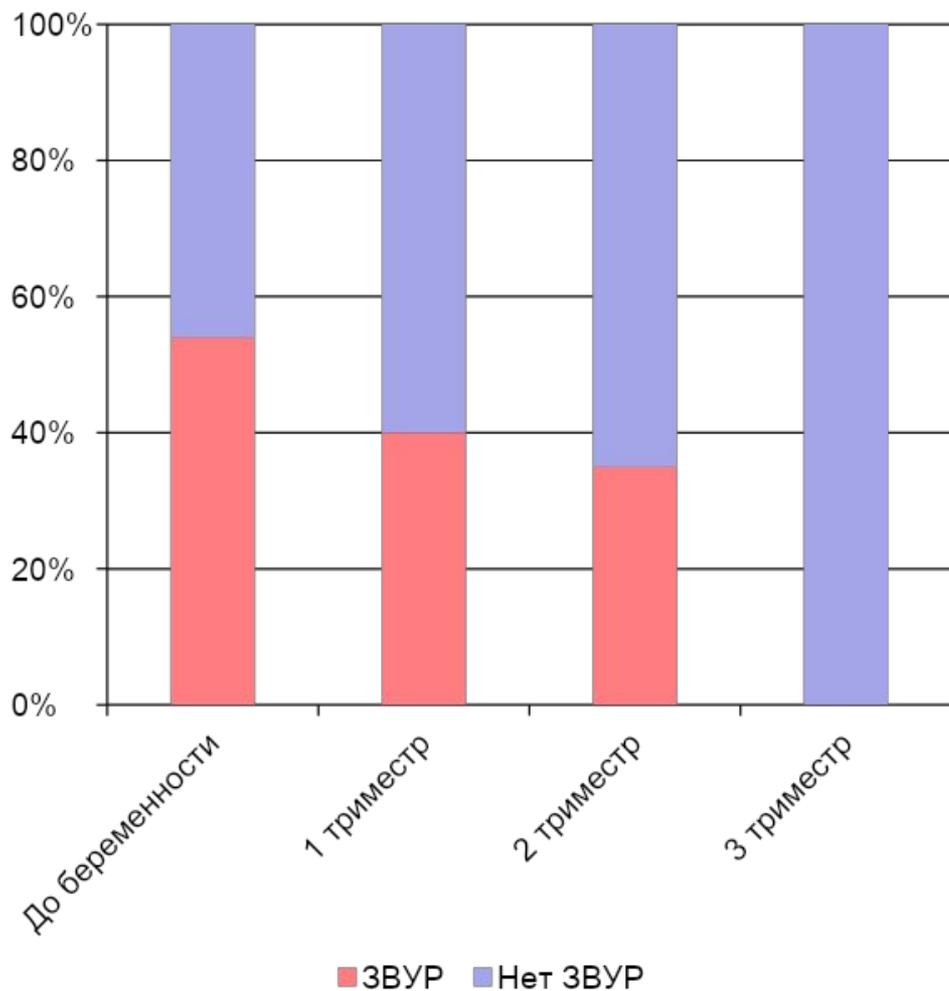
«Главный» препарат – лабеталол. Однако в практике часто используются другие препараты.

Бета-адреноблокаторы при беременности

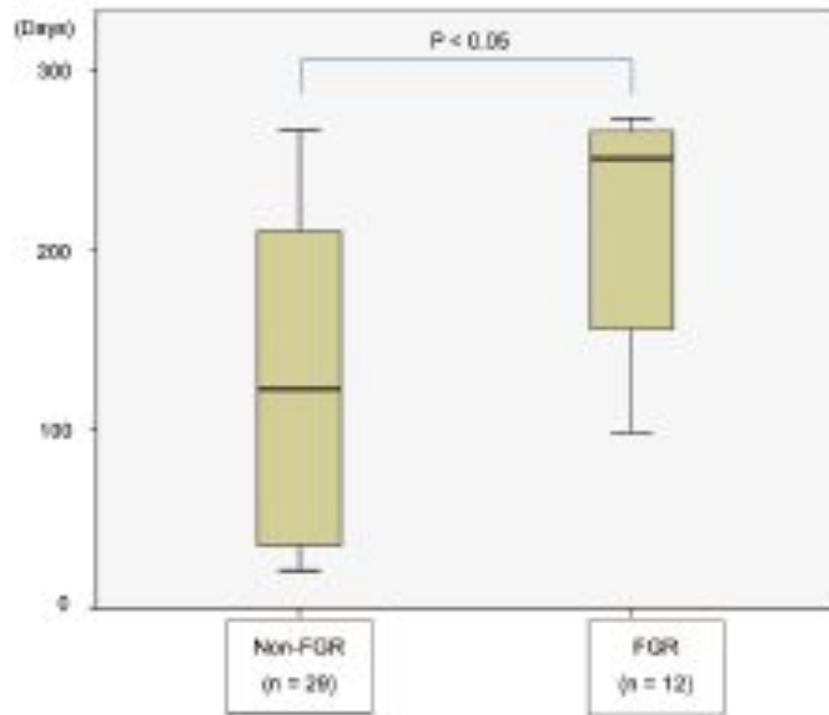
Препарат	Категория FDA	Нежелательные явления	Безопасность во время лактации
Ацебуталол	B	Гипотензия, брадикардия, тахипноэ	Назначать с осторожностью
Атенолол	D	Не использовать, ассоциирован с ЗВУР	Назначать с осторожностью
Метопролол	C	-	Безопасен
Пиндолол	B	-	Безопасен
Пропранолол	C	-	Безопасен
Соталол	B	Брадикардия, гипотензия, ЗВУР, преждевременные роды	Проникает в грудное молоко

Бета-адреноблокаторы при беременности

Частота ЗВУР при назначении бета-блокаторов



Длительность терапии бета-блокаторами и ЗВУР



Бета-адреноблокаторы при беременности

Как группа препаратов, β -блокаторы ассоциируются с нарушением внутриутробного роста плода в отличие от α, β -блокаторов.

Наибольшая частота нарушений внутриутробного роста плода встречается при терапии атенололом и пропранололом (до 40%), при этом терапия бисопрололом не ассоциируется/редко ассоциируется с нарушением роста плода.

Частота развития этого нежелательного явления зависит от длительности применения препаратов.

Терапия бета-блокаторами, по-видимому, не вызывает врожденных дефектов плода. Ранее были опубликованы данные об увеличении частоты септальных дефектов.

Блокаторы медленных кальциевых каналов при беременности

- Дигидропиридины (нифедипин, амлодипин).
- Фенилалкиламины (верапамил)
- Бензотиазепины (дилтиазем)

Относятся к категории С.

Блокаторы медленных кальциевых каналов при беременности

Препарат	Категория FDA	Нежелательные явления	Комментарии
Нифедипин, амлодипин	C	Потенциально – токолитическое действие	Наиболее изученные и широко назначаемые препараты
Дилтиазем	C (D?)	В исследованиях у животных большие дозы оказывали тератогенное действие	Публикации последних лет не подтверждают эти данные
Верапамил	C	Мало данных	Вероятно, безопасен

Допегит (α -метилдопа) при беременности

Большинство экспертов рассматривают допегит как основной антигипертензивный препарата у беременных.

Единичные исследования, в которых осуществлялось наблюдения за детьми, рожденными от женщин, получавших терапию допегитом, не выявили каких-либо изменений.

Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов превосходит таковую допегита.

α -адреноблокаторы при беременности

Небольшое число исследований с празозином.

На основании имеющихся данных: празозин безопасен и эффективен при беременности (с учетом обычных нежелательных явлений)

Опыт применения, главным образом, во 2 и 3 триместрах.

Блокаторы РАС при беременности

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина (сартаны) и прямой ингибитор ренина:

Многочисленные данные как о мальформациях, так и о физиологических нарушениях у плода (почечная недостаточность плода и новорожденного, поражение ЦНС и сердца, гипотензия, оссификация черепа, смерть в неонатальном периоде).

Представители этих классов относятся к категории X.

Тиазидовые диуретики при беременности

Относительно противопоказаны: тромбоцитопения новорожденных, супрессия костного мозга, желтуха, дизэлектrolитемия, гипогликемия новорожденных.

Спиронолактон при беременности

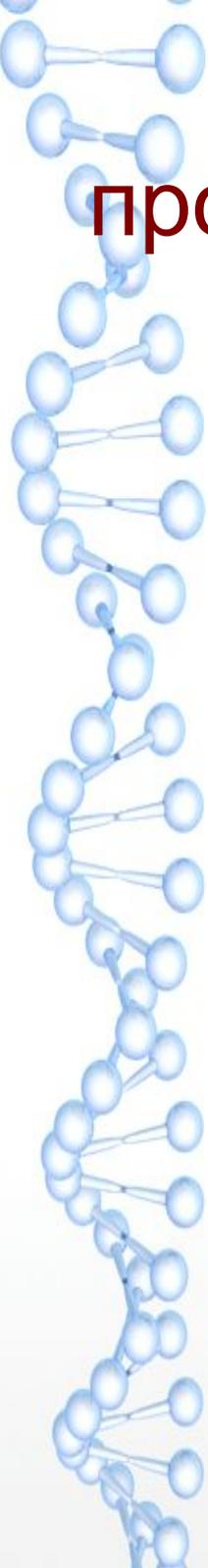
Наличие антиандрогенного эффекта способно вызвать феминизацию мужского плода (единичные экспериментальные работы).

Категория FDA – В (?)

Резерпин при беременности

В эксперименте оказывал тератогенное и эмбриотоксическое действие.

Перед родами препараты, содержащие резерпин, могут приводить к обструкции дыхательных путей, анорексии и летаргии плода



Антигипертензивные препараты, противопоказанные при беременности

Ингибиторы АПФ

Антагонисты рецепторов ангиотензина 2

Прямые ингибиторы ренина

Дилтиазем

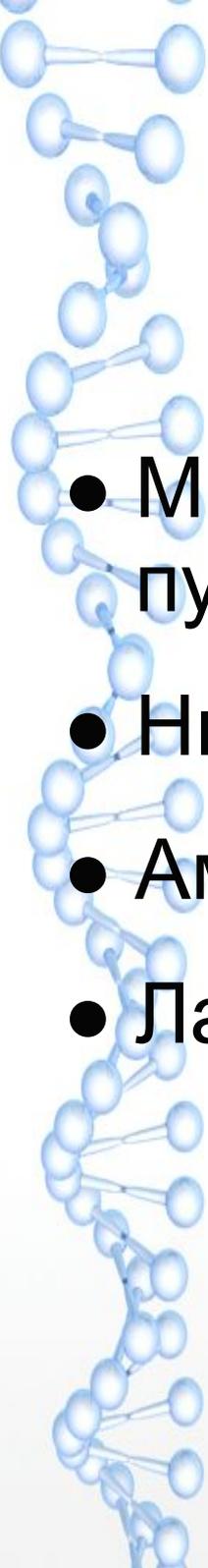
Резерпин

Атенолол

Спиронолактон

Фармакокинетика антигипертензивных препаратов, наиболее часто назначаемых при беременности

Препарат	Время до начала снижения АД	Длительность действия	Побочные эффекты
Метилдопа	6-10 часов после перорального приема	До 24 часов	Утомляемость, депрессия, сновидения
Лабеталол	2 часа после перорального приема	8-12 часов	Утомляемость, брадикардия, ночные кошмары
Нифедипин	10-15 минут после перорального приема	3-4 часа	Головные боли, приливы, тахикардия, сердцебиения
Препараты модифицированного высвобождения	1-2 часа после перорального приема	До 24 часов	Отеки



Максимальные суточные дозы антигипертензивных препаратов

- Метилдопа: 3-4 г/сутки (отдельные публикации – до 6 г/сутки)
- Нифедипин SR 120 мг/сутки
- Амлодипин 10 мг/сутки
- Лабеталол 1600 мг/сутки

