

АО «Медицинский университет
Астана»

ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН,
ПРИ ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ,
ПРЕЭКЛАМПСИИ И ЭКЛАМПСИИ.

ПОДГОТОВИЛА: **608** МУРЗАГЕЛЬДИНА Э.К.
ПРОВЕРИЛА: АССИСТЕНТ ИХАМБАЕВА А.Н.

Астана
2018

Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 4-8 % беременных. У беременных с АГ значительно повышена частота перинатальной смертности (на 30–100%) и преждевременных родов (на 10–12%).

АГ увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты и массивных коагулопатических кровотечений, может стать причиной нарушения мозгового кровообращения, отслойки сетчатки и эклампсии



АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

– это повышение уровня артериального давления во время беременности систолического АД > 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД > 90 мм рт.ст.



КЛАССИФИКАЦИЯ СТЕПЕНИ ПОВЫШЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ:

- умеренная – при уровне АД 140-159/90-109 мм рт.ст.;
- тяжелая – при уровне САД ≥ 160 мм рт.ст и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст при 2х кратном измерении с интервалом 15 минут друг от друга, на той же руке (УД – В)
- устойчивая гипертония должна определяться как потребность в 3 антигипертензивных препаратах для контроля артериального давления при беременности ≥ 20 недель (УД - С).

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ:

хроническая артериальная гипертензия – гипертензия, которая существовала до беременности или выявлена до 20 недель беременности. Гипертензия сохраняется после 6 недель родов.

гестационная гипертензия – возникает после 20 недели беременности, АД нормализуется в течение 6-8 недель послеродового периода.

преэклампсия–это гипертензия с манифестацией после 20 недель с протеинурией более 300 мг белка в суточной моче.

тяжёлая преэклампсия – преэклампсия с тяжёлой артериальной гипертензией и/или с симптомами, и/или биохимическими и/или гематологическими нарушениями (сильная головная боль, нарушение зрения, боль в эпигастральной области и/или тошнота, рвота, отёк диска зрительного нерва, клонус, болезненность при пальпации печени, количество тромбоцитов ниже 100×10^6 г/л, повышение уровня печёночных ферментов).

эклампсия–судорожное состояние, связанное с преэклампсией, значительной протеинурией (более 300 мг белка в суточной моче) с/без отклонениями в лабораторных показателях (креатинин, трансаминазы, билирубин, тромбоциты)

HELLP синдром – повышение активности печёночных ферментов, низкое количество тромбоцитов, микроангиопатическая гемолитическая анемия.

Артериальная гипертензия в период беременности

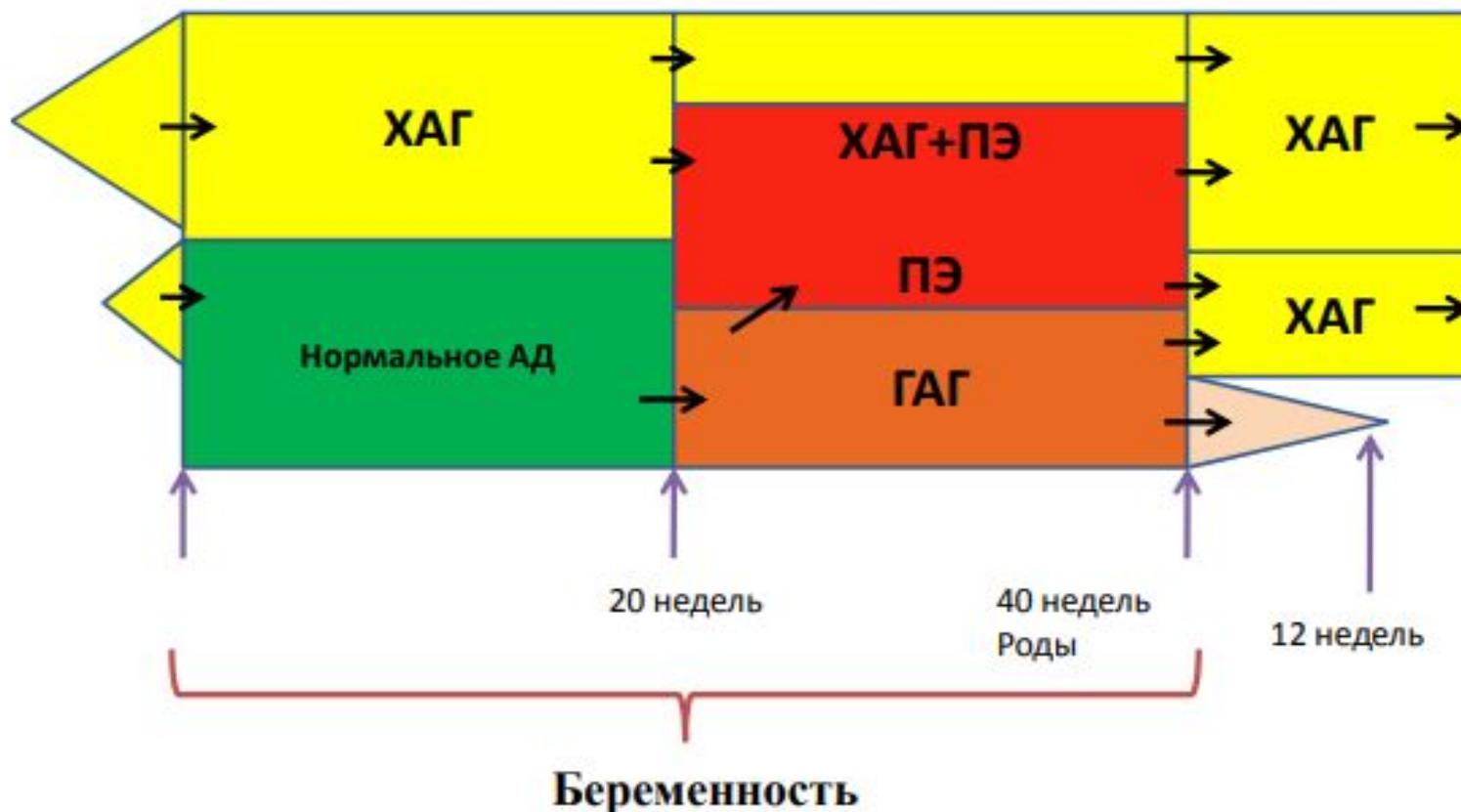


Рис.1. Структура гипертензивных состояний в период беременности

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 протеин-урии 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 |

ЛЕЧЕНИЕ

Цель лечения беременных с АГ различного генеза – предупредить развитие осложнений, обусловленных высоким уровнем АД, обеспечить сохранение беременности, физиологическое развитие плода и нормальные роды. Фармакотерапия, по возможности, должна быть патогенетической и обеспечивать органопротекцию. Адекватная антигипертензивная терапия в период беременности будет способствовать также максимальному снижению общего риска сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном периоде.

Целевой уровень АД для беременных составляет менее 140/90 мм рт. ст., но следует избегать эпизодов гипотонии, чтобы не нарушить плацентарный кровоток.

МЕРОПРИЯТИЯ ПО ИЗМЕНЕНИЮ ОБРАЗА ЖИЗНИ

- ограничивать физические нагрузки (могут быть рекомендованы аэробные физические упражнения, прогулки на свежем воздухе)
- избегать стрессовых ситуаций
- диета, богатая витаминами, микроэлементами, белками
- Ограничение соли в период беременности не показано. При ПЭ уменьшение потребления соли не содействует снижению АД, но может способствовать уменьшению объема циркулирующей крови, нарушению перфузии плаценты. У пациенток с хронической АГ с наступлением беременности также нет необходимости в продолжении соблюдения низкосолевой диеты, так как нет данных, подтверждающих какую-либо пользу от этих мероприятий.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Назначение медикаментозной терапии при умеренной АГ и целевые уровни АД остаются предметом дискуссий. В США лекарственную терапию рекомендуют начинать при уровне АД 160/105 мм рт.ст. и выше [11]. В Канаде показанием к применению антигипертензивных средств считается уровень АД 140/90 мм рт.ст. и выше (целевое диастолическое АД - от 80 до 90 мм рт.ст.) [19]. В Австралии медикаментозное лечение АГ рекомендуют начинать с уровня АД 160/100 мм рт.ст., и считают целесообразным поддерживать уровень АД в диапазоне 140-160/90-100 мм рт.ст

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ У БЕРЕМЕННЫХ

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению артериальной гипертензии (2007) препаратом первой линии для лечения АГ при беременности является метилдопа (согласно классификации FDA относится к классу В). Антигипертензивными препаратами (АГП) второй линии во время беременности считают β адреноблокаторы, дигидропиридиновые антагонисты кальция и вазодилататоры миотропного действия. К АГП третьей линии относятся тиазидные и петлевые диуретики.

Критерии начала медикаментозной терапии при различных формах артериальной гипертензии у беременных

| Форма АГ | Критерии начала терапии |
|-----------------------------|--------------------------|
| Хроническая АГ без ПОМ, АКС | $\geq 140/90$ мм рт.ст. |
| Хроническая АГ с ПОМ, АКС | $\geq 140/90$ мм рт.ст. |
| Гестационная АГ | $\geq 150/100$ мм рт.ст. |

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-аблокатор | | Ортостатическая гипотензия |

МЕТИЛДОПА

- гипотензивное средство центрального действия, уменьшающее активность симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Фармакотерапевтическая группа

Гипотензивные препараты. Адреностимуляторы центральные. Метилдопа.



ФАРМАКОКИНЕТИКА

- **Всасывание метилдопы из желудочно-кишечного тракта непостоянно.**
- **Биодоступность составляет 25%. Максимальная концентрация в плазме достигается через 2-3 часа.**
- **Связывание с белками плазмы крови - менее 20%.**
- **Метилдопа проникает через плацентарный барьер и выделяется в грудное молоко.**
- **Максимальное снижение артериального давления происходит через 4 - 6 часов после приема одной дозы внутрь и длится 12 - 24 часов.**

ФАРМАКОДИНАМИКА

- Влияет на центральные механизмы регуляции АД. Образующийся в центральной нервной системе активный метаболит (α -метилнорадреналин) стимулирует центральные тормозные пресинаптические α_2 -адренорецепторы, снижая симпатический тонус; замещает в качестве ложного нейромедиатора эндогенный допамин в допаминергических нервных окончаниях; снижает активность ренина плазмы и уменьшает сопротивление периферических сосудов; подавляет фермент допа-декарбоксилазу, тем самым снижая синтез норадреналина, дофамина, серотонина и концентрацию норадреналина и адреналина в тканях.
- Допегит не оказывает прямого влияния на функцию сердца, не снижает минутный объем крови, не вызывает рефлекторную тахикардию, а также не снижает скорость клубочковой фильтрации, почечный кровоток, фильтруемую фракцию. В некоторых случаях снижается частота сердечных сокращений. Препарат снижает артериальное давление при положении пациента как лежа, так и стоя и лишь в редких случаях вызывает ортостатическую гипотензию

Еще в 1970е годы в рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у беременных показана эффективность метилдопы в отношении снижения перинатальной смертности. В отличие от многих других препаратов, используемых у беременных с АГ, метилдопа обладает доказанной безопасностью как для матери, так и для ребенка. Недостатком препарата служит его профиль переносимости: до 22% пациентов, принимающих метилдопу, жалуются на проявления депрессии, заторможенности и ортостатической гипотонии, что заставляет 15% больных отказываться от лечения

- повышенная чувствительность к активному или другим компонентам препарата

- сопутствующая терапия ингибиторами моноаминооксидазы

Противопоказания

- активная стадия заболевания печени (активный гепатит или активный цирроз)

- нарушение функции печени, связанные с предыдущим применением метилдопы

- депрессия

- феохромоцитома

- возраст до 18 лет

В-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Блокаторы β адренорецепторов в течение последних десятилетий занимают лидирующую позицию среди АГП. Выделяют три поколения β блокаторов: неселективные, β_1 селективные и β блокаторы с вазодилатирующими свойствами. Вазодилатирующее действие β блокаторов обусловлено либо α_1 адреноблокирующей активностью (лабеталол, карведилол), либо наличием β_2 агонистической активности(целипролол), либо способностью индуцировать образование NO клетками эндотелия (небиволол). Карведилол обладает также дополнительным прямым вазодилатирующим эффектом.

В-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ (В-АБ).

Данные нескольких рандомизированных клинических исследований в целом свидетельствуют, что β -АБ эффективны и безопасны в качестве антигипертензивной терапии у беременных. Существует, однако, 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 тоже время в плацебо-контролируемом исследовании с применением метопролола не получено данных, указывающих на отрицательное влияние препарата на развитие плода. В связи с указанным выше, с целью минимизации побочных эффектов в период гестации предпочтение целесообразно отдавать кардиоселективным β -АБ с вазодилатирующими свойствами, так как это, в первую очередь, позволяет избегать повышения общего периферического сосудистого сопротивления и тонуса миометрия

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 |

Наиболее перспективным для успешного использования в терапии АГ беременных является высокоселективный β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующими и вазопротективными свойствами небиволол.

- Препарат имеет устойчивую антигипертензивную активность, оказывает мягкое хронотропное влияние.
- Важными преимуществами этого препарата, особенно если говорить об АГ беременных, являются высокая эффективность в коррекции дисфункции эндотелия и нефропротективное действие.
- Не отмечено неблагоприятных влияний небиволола на плод, а также на состояние здоровья, рост и развитие детей в течение их первых 18 месяцев жизни

НЕБИВОЛОЛ

Фармакотерапевтическая группа

Бета-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы селективные. Небиволол.



ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь происходит быстрое всасывание обоих энантиомеров небиволола. Прием пищи не влияет на всасывание, поэтому небиволол можно принимать независимо от приема пищи.

Метаболизм

Небиволол активно метаболизируется, частично до активных гидроксиметаболитов. Метаболизм небиволола осуществляется путем алициклического и ароматического гидроксирования, N-деалкилирования и глюкуронирования, кроме того, образуются глюкурониды гидроксиметаболитов. Биодоступность небиволола при приеме внутрь составляет в среднем 12% **Распределение**

В плазме крови оба энантиомера небиволола преимущественно связаны с альбумином.

Связывание с белками плазмы для SRRR-небиволола составляет 98.1%, а для RSSS-небиволола – 97.9%.

Выведение

Через неделю после введения 38% дозы выводится с мочой и 48% – с калом. В неизменном виде с мочой выводится не более 0.5% введенной дозы небиволола.

ФАРМАКОДИНАМИКА

При однократном и многократном применении небиволола снижается частота сердечных сокращений и артериальное давление в состоянии покоя и при нагрузке, равно как у лиц с нормальным артериальным давлением, так и у пациентов с артериальной гипертензией

Способ применения и дозы:

Доза составляет одну таблетку (5 мг) в сутки, которую лучше принимать в одно и то же время каждого дня. Гипотензивный эффект проявляется через 1–2 недели лечения.

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- головная боль, головокружение
- парестезии
- одышка
- запор, тошнота, диарея
- повышенная утомляемость
- отеки

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- кошмарные сновидения, депрессия
- нарушение зрения
- брадикардия, сердечная недостаточность, замедление атриовентрикулярной проводимости/атриовентрикулярная блокада
- артериальная гипотензия, перемежающаяся хромота (или ее обострение)
- бронхоспазм
- диспепсия, метеоризм, рвота
- зуд, эритематозная сыпь
- импотенция

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

АК относятся к наиболее широко используемым АГП. Это неоднородная по химической структуре и фармакокинетическим свойствам группа препаратов с общим механизмом действия, который заключается в торможении проникновения ионов кальция в клетку по специфическим медленным кальциевым каналам. В зависимости от химической структуры выделяют три основные группы АК: производные фенилалкиламина, производные бензотиазепина и производные дигидропиридина.



НИФЕДИПИН

- Безопасный для плода
- Достаточно устойчивый гипотензивный эффект
- **Нифедипин противопоказан для применения в период беременности сроком до 20-й недели.**



ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь нифедипин быстро и почти полностью (более 90 %) абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность – около 50 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-3 ч после приема. Период полувыведения – 2-5 часов. Выводится в основном с мочой в виде неактивных метаболитов. Время наступления клинического эффекта: 20 мин – при пероральном приеме, 5 мин – при сублингвальном. Длительность клинического эффекта – 4-6 ч.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Тормозит поступление кальция в кардиомиоциты и клетки гладкой мускулатуры сосудов

Оказывает антиангинальный и антигипертензивный эффекты

Снижает тонус гладкой мускулатуры сосудов.

Уменьшает постнагрузку и потребность миокарда в кислороде.

Расширяет коронарные и периферические артерии, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление

Улучшает коронарный кровоток.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Нифедипин рекомендуется принимать по 1 (дозировка 20 мг) или по 2 (дозировка 10 мг) таблетки дважды в день (40 мг/сутки).

Ввиду выраженного антиишемического и антигипертензивного эффекта препарата его следует отменять постепенно, особенно в случае применения высоких доз.

Рекомендуемый интервал между применением таблеток – 12 часов (не менее 6 часов).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- головная боль, головокружение
- запор
- отек стоп, лодыжек или голеней, вазодилатация
- плохое само-чувствие

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- усиленное сердцебиение, тахикардия
- парестезия, нарушение сна (бессонница, сонливость, беспокойный сон); дрожь, расстройство координации движений; потеря сознания, мигрень
- уменьшение остроты зрения
- заложенность носа, носовое кровотечение
- диарея, тошнота, боль в животе, метеоризм, сухость во рту, метеоризм

Необходимо проводить тщательный мониторинг артериального давления при назначении нифедипина с магния сульфатом внутривенно, поскольку существует вероятность резкого снижения артериального давления, которое может быть угрожающим для женщины и плода.

- повышенная чувствительность к активному или другим компонентам препарата

- кардиогенный шок
- аортальный стеноз тяжелой степени
- нестабильная стенокардия
- воспалительные заболевания кишечника или болезнь Крона

Противопоказания

- вторичная профилактика инфаркта миокарда

- комбинация с рифампицином (из-за невозможности достичь эффективных уровней нифедипина в плазме вследствие индукции ферментов)

- порфирия
- состояние во время инфаркта миокарда или на протяжении месяца после него

Применение α - **адреноблокаторов** у беременных показано при феохромоцитоме. В качестве дополнительной терапии после достижения эффекта от применения α -блокаторов назначаются β -АБ. Сообщения о проведении адекватных и строго контролируемых исследований у женщин в период беременности отсутствуют.



ДИУРЕТИКИ

В лечении АГ используются преимущественно тиазидные диуретики, Эталонный представитель тиазидных диуретиков – гидрохлоротиазид.

Диуретический эффект этой группы обусловлен торможением реабсорбции ионов натрия. Артериальная гипертензия у беременных преимущественно в кортикальном сегменте петли нефрона. Тиазидные диуретики способны проникать через плаценту, приводя к тромбоцитопении, гипербилирубинемии и желтухе у плода, серьезным нарушениям водно-солевого обмена у матери и плода. Снижая объем плазмы, они могут приводить к уменьшению перфузии плаценты. Тиазидные диуретики применяются только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Эксперты пришли к заключению, что диуретики можно применять для лечения хронической АГ у беременных только в качестве резервных препаратов. Назначение этих препаратов беременным женщинам должно осуществляться по строгим показаниям (острая левожелудочковая недостаточность, острая почечная недостаточность).

СНИЖЕНИЕ РИСКА ГИПЕРТОНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Консультировать женщин с высоким риском преэклампсии принимать 75 мг аспирина * ежедневно с 12 недель до рождения ребенка. Женщины с высоким риском - это люди с одним из следующих факторов:

- гипертоническая болезнь во время предыдущей беременности
- хроническая болезнь почек
- аутоиммунное заболевание, такое как системная красная волчанка или антифосфолипидный синдром
- диабет типа 1 или типа 2
- хроническая гипертония.

АГП, ПРОТИВОПОКАЗАННЫЕ БЕРЕМЕННЫМ

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),
- блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)
- препараты раувольфии.

Следует также воздержаться от использования малоизученных при беременности АГП (тиазидоподобные диуретики, агонисты имидазолиновых рецепторов).

Ингибиторы АПФ противопоказаны при беременности (категория С в I триместре, категория D во II и III триместрах). Безопасность ингибиторов АПФ в I триместре окончательно не выяснена, однако предполагают, что риск тератогенного эффекта может быть следствием основного фармакологического действия ингибиторов АПФ на плод.

Ингибиторы АПФ проникают через плаценту, могут вызывать маловодие, артериальную гипотензию и почечную недостаточность у матери, а также задержку внутриутробного развития, гипоплазию и пороки черепа у плода, приводить к гибели плода или новорожденного

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- При назначении АГП у беременных с АГ необходимо учитывать несколько важных положений:
- АГП должны быть безопасными для матери и плода;
- терапия должна быть, насколько это возможно, индивидуализированной и учитывать наиболее важные нейрогуморальные механизмы, участвующие в повышении АД;
- терапия не должна оказывать существенного влияния на физиологическое течение беременности и родов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных. Москва 2010
- www.dari.kz
- www.rcrz.kz
- <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107>
- Treatment of Arterial Hypertension in Pregnancy E.A. Tsedenova
- <https://www.bmj.com/content/341/bmj.c2207.full>
- Лечебное дело: Лечение артериальной гипертензии у беременных.

