

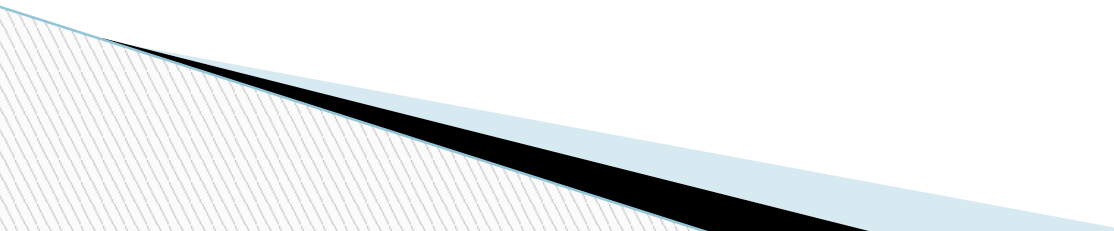
Клинические рекомендации по РФ. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных

Москва 2010

Введение.

- ▣ Артериальная гипертензия (АГ) - распространенная форма патологии у беременных. В России АГ встречается у 5-30% беременных.
- ▣ По данным ВОЗ в структуре материнской смертности доля гипертензивного синдрома составляет 20-30% ежегодно во всем мире более 50 000 женщин погибает в период беременности из-за осложнений, связанных с АГ.

Содержание.

- ▣ Определение и классификация АГ в период беременности
 - ▣ Диагностика АГ в период беременности
 - ▣ Тактика ведения беременных с АГ
 - ▣ Медикаментозная терапия
- 

Определение и классификация артериальной гипертензии в период беременности

- **Артериальная гипертензия** - это состояние, характеризующееся повышенным уровнем артериального давления (АД) при «гипертонической болезни» и «симптоматических артериальных гипертензиях». Повышенным уровнем, при измерении АД медицинскими работниками, считаются значения 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 $\geq 130/80$ мм рт.ст.
- **Критерием АГ у беременных являются уровни систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст.**
- Необходимо подтвердить повышение уровня АД, как минимум, двумя измерениями с интервалом не менее четырех часов

Классификация АГ в период беременности

▣ 1. Хроническая АГ

Гипертоническая болезнь

Вторичная (симптоматическая) АГ

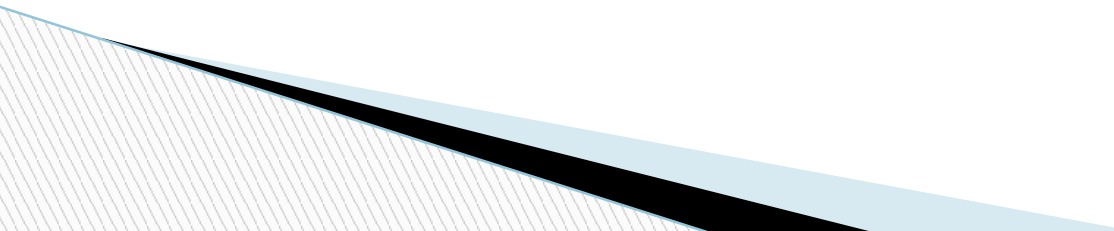
2. Гестационная АГ

3. Преэклампсия/эклампсия

4. Преэклампсия/эклампсия на фоне хронической АГ

Хроническая артериальная гипертензия.

Хроническая АГ – это АГ, диагностированная до наступления беременности или до 20 недели ее развития. АГ, возникшая после 20 недели гестации, но не исчезнувшая после родов в течение 12 недель, также классифицируется как хроническая АГ, но уже ретроспективно.



ХАГ.

- ▣ **Вне беременности и на этапе ее планирования необходимо классифицировать хроническую АГ в соответствии с принципами, которые используются для лиц старше 18 лет, в том числе для женщин вне периода беременности.**

Классификация степеней повышения уровня АД (мм рт.ст.) вне беременности и на этапе ее планирования

Категории АД	САД мм рт.ст.		ДАД мм рт.ст.
Оптимальное АД	< 120	и	< 80
Нормальное АД	120 - 129	и/или	80 - 84
Высокое нормальное АД	130 - 139	и/или	85. - 89
АГ 1 степени	140 - 159	и/или	90 - 99
АГ 2 степени	160 - 179	и/или	100 - 109
АГ 3 степени	≥ 180	и/или	≥ 110

Гестационная артериальная гипертензия.

- ▣ Гестационная АГ - повышение уровня АД, впервые зафиксированное после 20 недели беременности и не сопровождающееся протеинурией. Диагноз гестационной АГ ставится лишь на период беременности.

Преэклампсия.

- ▣ **Преэклампсия** - специфичный для беременности синдром, который возникает после 20-й недели гестации, определяется по наличию АГ и протеинурии (больше 300 мг белка в суточной моче).
- ▣ Тяжелая ПЭ сопровождается полиорганной недостаточностью (олигурией, увеличением креатинина; тромбоцитопенией, гемолизом; повышением АсАТ, АлАТ, болью в эпигастрии, правом подреберье; неврологической симптоматикой; задержкой роста плода).

Причины ПЭ

- Развивается вследствие патологии сосудов, кровоснабжающих плаценту, что приводит к нарушению ее перфузии и высвобождению факторов, вызывающих распространенную дисфункцию эндотелия сосудов. АГ и протеинурия являются ведущими клиническими симптомами ПЭ.

Критерии степени тяжести ПЭ.

Показатель	Умеренная	Тяжелая
АГ	$\geq 140/90$ мм рт.ст.	$\geq 160/110$ мм рт.ст.
Протеинурия	$> 0,3$ но < 5 г/сут.	≥ 5 г/сут.
Креатинин	норма	> 90 мкмоль/л
Олигурия	отсутствует	< 500 мл/сут.
Нарушение функции печени	отсутствует	повышение АлАТ, АсАТ
Тромбоциты	норма	$< 100 \times 10^3$ /л
Гемолиз	отсутствует	+
Неврологические симптомы	отсутствуют	+
Задержка роста плода	-/+	+

- ▣ **Целесообразность выделения этих двух вариантов течения ПЭ определяется тактикой ведения беременных:**
 - При умеренно выраженной ПЭ необходима госпитализация и тщательный мониторинг состояния беременной, но при этом возможно пролонгирование беременности.
 - При тяжелой ПЭ необходимо решение вопроса о родоразрешении немедленно после стабилизации состояния матери.

Эклампсия.

- Эклампсию диагностируют в случае возникновения у женщин с ПЭ судорог, которые не могут быть объяснены другими причинами.
- Об угрозе развития эклампсии свидетельствуют появление неврологической симптоматики, нарастание головной боли, нарушения зрения, боли в эпигастрии и в правом подреберье, периодически наступающий цианоз лица, парестезии нижних конечностей, боли в животе и нижних конечностях без четкой локализации. Могут определяться небольшие фибрилляции мышц, преимущественно лицевой группы, одышка, возбужденное состояние или, наоборот, сонливость. Возможны затрудненное носовое дыхание, покашливание, сухой кашель, слюнотечение, боли за грудиной.

Медикаментозная терапия

- ▣ **Основными лекарственными средствами, используемыми в настоящее время в мире для лечения АГ в период беременности, являются метилдопа, β -адреноблокаторы, α - β -адреноблокатор лабеталол, антагонисты кальция и некоторые вазодилататоры миотропного действия.**
- ▣ **Возможно использование гипотиазида и клофелина.**
- ▣ **NB! Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ₁-рецепторов при беременности противопоказаны.**

Препараты для быстрого снижения уровня АД при тяжелой АГ в период беременности

Препарат	Дозы, способ применения	Время наступления гипотензивного эффекта	Примечание
Нифедипин	10 мг в табл., внутрь	30-45 мин, повторить через 45 мин	Противопоказано сублингвальное применение.
Лабеталол *	20-50 мг, в/в болюсное введение	5 мин, повторить через 15-30 мин	Противопоказан при бронхиальной астме и сердечной недостаточности, может вызывать брадикардию у плода.

Препараты для **быстрого** снижения уровня АД при тяжелой АГ в период беременности

Гидралазин**	5-10 мг, в/в болюсно	20 мин, повторить через 20 мин	Возможна чрезмерная гипотензия, ассоциирован с худшими перинатальными и материнскими исходами, чем лабеталол и нифедипин
Диазоксид*	15-45 мг, макс 300 мг, в/в болюсно	3-5 мин, повторить через 5 мин	Используется редко, как резервное средство при гипертоническом кризе. Может вызвать торможение родовой деятельности, развитие гипергликемии, гиперурикемии, задержку воды в организме.

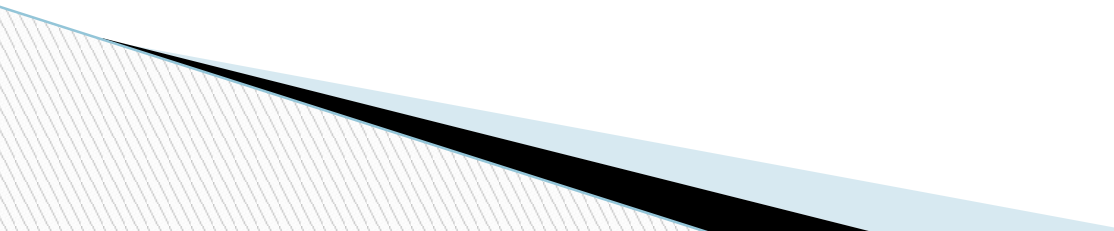
Препараты для **быстрого** снижения уровня АД при тяжелой АГ в период беременности

Нитроглицерин	в/в капельно 10-20 мг в 100-200 мл 5% раствора глюкозы, скорость введения 1-2 мг/час, максимально 8-10 мг/час	1-2 мин.	является препаратом выбора при развитии отека легких на фоне повышения АД. САД следует поддерживать на уровне не менее 100- рт. ст. Не желательно применение более 4 часов, в связи с их риском отрицательного воздействия на плод и риском развития отека мозга у матери.

Препараты для **быстрого** снижения уровня АД при тяжелой АГ в период беременности

Нитропруссид натрия	в/в капельно, в 250 мл 5% р-ра глюкозы, начинать с 0,25 мкг/кг/мин, максимально до 5 мкг/кг/мин	2-5 мин.	Используется редко, в том случае, если нет эффекта от вышеперечисленных средств и/или есть признаки гипертонической энцефалопатии. Эффект отравления плода цианидом может наступить при использовании в течение более 4 часов
Клонидин	0,075 – 0,15 мг внутрь. Возможно в/в введение.	2-15 мин.	0,075мг 3 раза в сутки, максимальная разовая доза 0,15мг, максимальная суточная 0,6 мг

Антигипертензивные препараты, применяемые для лечения АГ в период беременности

- Центральные α_2 -агонисты
 - Антагонисты кальция (АК)
 - β -адреноблокаторы
 - α - и β - адреноблокаторы
 - α –адреноблокаторы
 - Диуретики
 - Прямые вазодилататоры
- 

Центральные $\alpha 2$ -агонисты

▣ *Метилдопа (В)*

- ▣ табл. 250 мг
- ▣ 500 мг – 2000 мг в сутки, в 2-3 приема,
- ▣ Препарат первой линии в большинстве стран. Не было выявлено неблагоприятного воздействия в экспериментах на животных и связи между препаратом и врожденными дефектами при применении в I триместре у человека . Изучался в многочисленных проспективных исследованиях в сравнении с плацебо и другими антигипертензивными препаратами. Изучались отдаленные последствия в отношении развития детей (242 ребенка, время наблюдения 7,5 лет). При применении возможно нарушение функции печени у матери, у 22 % женщин отмечается непереносимость препарата (депрессия, седация, ортостатическая гипотензия).

Центральные α_2 -агонисты

▣ **Клонидин (С)**

- ▣ табл. 0,075/0,150 мг
- ▣ максимальная разовая доза 0,15 мг, максимальная суточная 0,6 мг.
- ▣ Применение возможно в качестве препарата третьей линии при рефрактерной АГ. Данные о безопасности противоречивы. Не выявлено неблагоприятных эффектов у плода, однако наблюдений, особенно в I триместре, для окончательного вывода мало.
- ▣ В единичных случаях наблюдали внезапную гибель плода при проведении лечения клонидином. В сравнительном исследовании клонидина и метилдопы (100 женщин), была показана эффективность и безопасность применения клонидина при АГ у беременных. В небольшом исследовании (22 ребенка, 6 лет наблюдения) отмечена повышенная активность поведения и нарушение сна у детей, учитывая, что подобные нарушения выявлены и в эксперименте на животных, вероятно, указанное - результат воздействия препарата.

Антагонисты кальция (АК)

- В некоторых экспериментах на животных наблюдались дефекты развития дистальных отделов конечностей. Однако, несколько проспективных исследований применения АК в I триместре беременности (наиболее крупное включало 299 женщин) не выявило риска основных врожденных мальформаций .
- **Нифедипин (С)**
 - табл. пролонгированного действия – 20мг, табл. с модифицированным высвобождением – 30/40/60 мг
 - Средняя суточная доза 40-90 мг в 1-2 приема в зависимости от формы выпуска, максимальная суточная доза 120 мг.
 - Наиболее изученный представитель группы АК, рекомендован для применения у беременных во всех международных рекомендациях в качестве препарата первой или второй линии при АГ у беременных . Накоплен большой опыт применения препарата в качестве токолитика. Изучались отдаленные последствия в отношении развития детей (110 детей, 1 год). Мультицентровое рандомизированное исследование с медленно высвобождающимся нифедипином во II триместре не выявило ни положительных, ни отрицательных эффектов препарата при сравнении с контрольной группой, не получавшей лечения. Рекомендовано с осторожностью применять одновременно с сульфатом магния (возможна нейромышечная блокада), однако практика показывает допустимость одновременного приема (встречаемость нейромышечной блокады – менее 1%).
- **Амлодипин (С)**
 - табл. 5/10мг
 - 5-10 мг 1 раз в сутки
 - В эксперименте на животных не выявлено тератогенности. Используется у беременных и в России, и в США. В наблюдательном исследовании, включавшем небольшое количество женщин, показана эффективность и безопасность препарата при лечении АГ у беременных.

Антагонисты кальция (АК)

▣ **Никардипин (С)**

- ▣ Не зарегистрирован в РФ
- ▣ В эксперименте на животных не выявлено тератогенности, однако обнаружена зависимость от дозы эмбриотоксичность. Имеются данные единичных исследований по применению в период беременности (II, III триместр), в процессе лечения не отмечалось неблагоприятных перинатальных эффектов .

▣ **Исрадипин (С)**

- ▣ Не зарегистрирован в РФ
- ▣ В эксперименте на животных не выявлено тератогенности. Имеются единичные исследования (27 и 14 женщин) по применению во время беременности .

▣ **Фелодипин (С)**

- ▣ табл. 2,5/5/10мг
- ▣ 2,5-10 мг 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 20мг.
- ▣ Препарат тератогенен у кроликов. Имеются единичные сообщения по применению во время беременности .

▣ **Верапамил (С)**

- ▣ табл. 40/80мг, табл. пролонгированного действия 240 мг
- ▣ 40-480мг, 1-2 раза в сутки в зависимости от формы выпуска, максимальная суточная доза 480 мг/сут.
- ▣ В эксперименте на животных не выявлено тератогенности. Имеются единичные исследования по применению во время беременности, в том числе в I триместре (76 женщин)

β-адреноблокаторы

- В исследованиях по репродуктивности у животных не было отмечено тератогенного эффекта ни у одного из представителей группы β-АБ .
- Неселективные β-АБ могут способствовать снижению плацентарного кровотока, в больших дозах повышают риск неонатальной гипогликемии и тонус миометрия.
- Предпочтение целесообразно отдавать кардиоселективным β-АБ с вазодилатирующими свойствами. Результаты проведенного мета-анализа по сравнительному изучению β-АБ и метилдопы (13 клинических исследования) свидетельствуют о сопоставимости препарата как в отношении эффективности и безопасности.
- В сравнительных исследованиях отмечено, что β-АБ могут быть более эффективны для снижения АД, чем метилдопа (10 исследований, 539 женщин), однако различий влияния на прогноз для матери и плода/новорожденного не отмечено.
- В мета-анализе и Кокрановском обзоре не отмечено значимого неблагоприятного влияния на плод, за исключением атенолола.

β-адреноблокаторы

▣ Атенолол (D)

- ▣ табл. 50/100мг
- ▣ по 25-100мг, 2 раза в сутки.
- ▣ Не рекомендован к применению у беременных в Канаде, Германии, Австралии, в связи с выявленной в исследовании и ретроспективном сравнительном обзоре синдрома задержки развития плода. Изучались отдаленные последствия в отношении развития детей (190 детей 1,5 года наблюдения).

▣ Метопролол (C)

- ▣ табл. 25/50/100/200мг
- ▣ по 25-100мг, 1-2 раза в сутки, максимальная доза- 200мг/сут.
- ▣ В исследованиях не сообщалось о симптомах и признаках β-блокады у плодов и новорожденных. В плацебо-контролируемом исследовании при применении метопролола не получено данных, указывающих на отрицательное влияние препарата на развитие плода.

β-адреноблокаторы

▣ Бисопролол (С)

- ▣ табл. 5/10мг
- ▣ по 5-10мг, 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 20мг.
- ▣ Имеются единичные сообщения по использованию у женщин в период беременности.

▣ Бетаксолол (С)

- ▣ табл. 5/10мг
- ▣ по 5-10мг, 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 20мг.
- ▣ В России опубликовано сообщение об успешном использовании у беременных с АГ(42 пациентки), изучались отдаленные последствия в отношении развития детей (15 детей, 2 года).

β-адреноблокаторы

▣ Небиволол (С)

- ▣ табл. 5мг
- ▣ по 2,5-5мг, 1 раз в сутки, максимальная суточная доза 10мг.
- ▣ Имеются данные по использованию у человека в отечественной литературе.

▣ Ацебутолол (В)

- ▣ Не зарегистрирован в РФ
- ▣ Единичные сообщения об исследованиях по применению во время беременности, в том числе в I триместре. Имеются сообщения о симптомах β-блокады у плодов и новорожденных.

▣ Пиндолол (В)

- ▣ табл. 5мг
- ▣ 5-30мг/сут в 2-3 приема, максимальная разовая доза 20мг, максимальная суточная - 60мг.
- ▣ Исследования показали безопасность для плода. Не сообщалось о симптомах β-блокады у плодов и новорожденных. Не оказывал влияния на ЧСС плода в эксперименте.

β-адреноблокаторы

▣ Пропранолол(С)

- ▣ табл. 40мг
- ▣ 80-160мг/сут в 2-3 приема, максимальная суточная доза 320мг.
- ▣ Описано множество нежелательных фетальных и неонатальных эффектов при приеме препарата (задержка развития плода, гипогликемия, брадикардия, полицитемия и другие симптомы β-блокады), дозы 160мг и выше вызывают более серьезные осложнения, но токсичными могут быть и низкие дозы. 23 сообщения (167 рожденных живыми детей).

β-адреноблокаторы

❑ Окспреналол(С)

- ❑ Не зарегистрирован в РФ
- ❑ Опубликованы данные исследований по применению во время беременности [93,94]. Рекомендован для применения при АГ у беременных в Австралии и Новой Зеландии в качестве препарата первой линии наряду с метилдопой и лабеталолом [20].

❑ Надолол (С)

- ❑ табл. 80мг
- ❑ 40-240мг 1 раз в сутки, максимальная доза – 320мг.
- ❑ Имеются данные единичных исследований по применению во время беременности, в том числе в I триместре Имеются сообщения о симптомах β-блокады у плодов и новорожденных [104].

❑ Тимолол (С)

- ❑ Не зарегистрирован в РФ (только глазные капли)
- ❑ В эксперименте на животных не выявлено тератогенных эффектов. Единичные сообщения по применению препарата у женщин в период беременности [104].

α - и β - адреноблокаторы

▣ Лабеталол (С)

- ▣ Не зарегистрирован в РФ
- ▣ Во многих международных рекомендациях является препаратом первой или второй линии при АГ у беременных.
- ▣ Наряду с метилдопой, наиболее часто назначаемый беременным антигипертензивный препарат в мире.
- ▣ Многочисленные исследования показали безопасность для плода. Не оказывал влияния на ЧСС плода в эксперименте. Но по сравнению с БАБ слабо выражена способность проникать через плаценту. Может вызывать неонатальную гипогликемию при применении в высоких дозах.

α -адреноблокаторы

- Отсутствуют сообщения о проведении адекватных и строго контролируемых исследований у женщин в период беременности . Рекомендовано применение при феохромоцитоме, использование совместно с β -АБ (назначаются после начала терапии α -адреноблокаторами).
- **Празозин (С)**
 - табл. 1/5мг
 - начальная доза 0,5мг, целевая –
 - 3-20мг в 2-3 приема, при сочетании с др. гипотензивными ЛС - не более 2мг/сут
 - Не выявлено тератогенного действия в эксперименте на животных . Имеются единичные сообщения о применении у человека. Не рекомендован Обществом акушеров и гинекологов Канады (2008), в связи с выявленным увеличением мертворождений по сравнению с нифедипином в одном небольшом исследовании . Рекомендован Обществом акушеров гинекологов Австралии и Новой Зеландии (2008), наряду с нифедипином и гидралазином, в качестве препарата второй линии.
- **Доксазозин (С)**
 - табл. 1/2/4мг, табл. с модифицированным высвобождением 4мг
 - начальная доза 1мг, максимальная - 16мг
 - Не выявлено тератогенного действия в эксперименте на животных. Нет сообщений о применении у человека

Диуретики

- Мнения по поводу применения диуретиков при беременности противоречивы. Верошпирон противопоказан, так как вызывает феминизацию у плода мужского пола. Препараты могут быть использованы для лечения хронической АГ и гестационной АГ, но не рекомендованы для применения при ПЭ.
- **Гидрохлортиазид (С)**
 - табл. 25мг
 - 12,5-25мг/сут
 - Большая часть контролируемых исследований включала беременных с нормальным АД, а не с АГ. Применение может вызывать уменьшение объема циркулирующей крови, электролитные нарушения, повышение уровня мочевой кислоты. Применение препарата не предотвращает развитие ПЭ или тяжелой АГ. В отечественной литературе применение рекомендуется при хронической АГ с установленной гиперволемией и элементами гиперкинетического типа кровообращения, отсутствием синдрома задержки развития плода.
- **Фуросемид (С)**
 - табл. 40мг
 - 20-80мг/сут, при добавлении фуросемида к уже назначенным гипотензивным ЛС их доза должна быть уменьшена в 2 раза
 - Применение оправдано, если беременность осложнена почечной или сердечной недостаточностью
- **Индапамид (В)**
 - табл. 2,5мг, табл. 1,5мг (пролонгированные или с модифицированным высвобождением) 1 раз в сутки. Данные по применению при АГ в период беременности ограничены.

Прямые вазодилататоры

▣ Гидралазин (С)

- ▣ табл.25мг
- ▣ 50-200мг/сут в 2-4 приема, максимальная – 300мг/сут
- ▣ Не отмечено тератогенного влияния у человека. Используется за рубежом для оказания неотложной помощи при тяжелой АГ в период беременности. Препарат не рекомендован для плановой терапии, в связи с большим количеством побочных эффектов со стороны матери. Описаны случаи тромбоцитопении у новорожденного и волчаночный синдром у матери.

▣ Блокатор рецепторов серотонина 2-го типа

- ▣ Кетансерин
- ▣ Не зарегистрирован в РФ
- ▣ Не было отмечено тератогенного эффекта у животных или человека в небольших исследованиях, проведенных в Австралии и Южной Африки.

Заключение.

- В настоящее время для лечения АГ во время беременности наиболее часто применяют метилдопу (препарат первой линии), антагонист кальция нифедипин (препарата второй линии) и β -адреноблокаторы (препараты второй линии). Необходимо отметить, что проведенный недавно мета-анализ 24 исследований, посвященных изучению эффективности применения различных антигипертензивных препаратов при лечении АГ у беременных, не обнаружил достаточно данных, подтверждающих преимущества какого-либо препарата по сравнению с другим.