

И.М. Меллина, д.м.н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Профилактика сочетанной преэклампсии у беременных с гипертензивной болезнью

Артериальная гипертензия (АГ) у беременных* остается одной из основных причин материнской, а также детской перинатальной заболеваемости и смертности как в высокоразвитых, так и развивающихся странах [1-6].

Среди различных состояний, сопровождающихся повышенным АД во время беременности (табл. 1), важное место занимает первичная АГ, или гипертензивная болезнь (ГБ).

По мнению европейских экспертов, это заболевание встречается у 1-5% беременных [4]. Согласно результатам проведенных нами популяционных исследований ГБ наблюдается у 3-4 беременных из 100 [7]. Среди различных состояний, сопровождающихся АГ во время беременности, на долю ГБ приходится около половины (рис. 1).

Вынашивание беременности у больных ГБ сопровождается большим количеством нередко тяжелых осложнений [3, 5, 6, 8, 9]. Наиболее частым и характерным среди них является сочетанная преэклампсия.

Критерии сочетанной преэклампсии у беременных с ГБ

- Наиболее веский диагностический критерий – появление протеинурии ($\geq 0,3$ г/сут) во второй половине беременности.
- Весьма вероятные признаки: прогрессирование гипертензии во второй половине беременности, плохо поддающееся терапии; повышение уровня АД по

сравнению с исходным в сочетании с отеками на руках и лице; генерализованные отеки.

Очень часто это осложнение присоединяется рано, протекает в тяжелой форме и крайне плохо поддается лечению. Именно на фоне сочетанной преэклампсии, особенно тяжелой, возникает опасность развития острого нарушения мозгового кровообращения, кровоизлияний в область сетчатки глаза и ее отслойки, хронической и острой почечной недостаточности, отека легких. Именно тяжелая сочетанная преэклампсия в большинстве случаев приводит к преждевременным родам и преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

У больных ГБ даже без присоединения преэклампсии значительно чаще, чем в популяции, наблюдаются детская перинатальная смертность и тяжелые нарушения состояния новорожденного [5, 6, 10-15]. Однако при развитии сочетанной преэклампсии в тяжелой форме до 28-й недели беременности и сегодня почти во всех случаях происходит потеря детей. При тяжелой сочетанной преэклампсии, возникшей на 29-32-й неделе беременности, потери детей составляют около 40% случаев.

состояние детей лучше, хотя частота случаев как потери детей, так и тяжелых перинатальных нарушений остается очень высокой (рис. 2) [16].

Наши наблюдения [16] свидетельствуют о том, что частота и тяжесть сочетанной преэклампсии у больных ГБ определяется исходной тяжестью заболевания у матери и прежде всего степенью повышения уровня АД (рис. 3), а у больных с ГБ 1 степени зависит от исходной массы тела, которая у беременной оценивается по показателю индекса массы тела (ИМТ) незадолго до наступления беременности или в первые ее недели (табл. 2, рис. 4).

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела}}{\text{рост}^2 (\text{м}^2)}$$

Вероятность развития сочетанной преэклампсии у беременных с ГБ возрастает при отягощенном акушерском анамнезе – наличии при предыдущей беременности тяжелой ранней преэклампсии.

Можно ли предотвратить сочетанную преэклампсию, особенно тяжелые и ранние ее формы, чтобы тем самым в значительной мере улучшить исход беременности для матери и ребенка у больных ГБ? Что для этого необходимо?

Так как основным проявлением ГБ является повышенное АД, то вполне естественно было предположить, что предотвратить развитие сочетанной преэклампсии и других осложнений возможно, нормализовав его путем применения антигипертензивной терапии. Но так ли это?

Масштабный метаанализ, в ходе которого были проанализированы результаты 28 исследований, включавших 4282 женщины, показал, что применение антигипертензивной терапии у беременных с АГ 1 и 2 степени наполовину снижает риск развития тяжелой АГ, но не влияет на возникновение преэклампсии, преждевременных родов, неонатальные потери, рождение маловесных детей и прочие осложнения [17]. Попытка решить проблему, лишь ответив на вопрос о том, до какого уровня следует снижать АД во время беременности, также не дала положительного результата. В масштабном многоцентровом исследовании по лечению АГ у беременных CHIPS при сравнении исхода беременности у женщин с АГ 1 и 2 степени в зависимости от уровня снижения диастолического АД – до 85 мм рт. ст. или 100 мм рт. ст. – не были получены достоверные различия в числе случаев возникновения тяжелой АГ, протеинурии, тяжелых материнских осложнений, преждевременных родов, тяжелых перинатальных осложнений [18]. В Клиническом протоколе по



И.М. Меллина

оказанию акушерской помощи беременным с хронической АГ также отмечается, что постоянная антигипертензивная терапия не предотвращает развитие сочетанной преэклампсии [19].

Еще не так давно в ряде исследований указывалось, что для профилактики развития преэклампсии у беременных с ГБ положительное значение имеет применение малых доз ацетилсалициловой кислоты, препаратов кальция и рыбьего жира. Эти положения нашли свое отражение и в Клиническом протоколе по АГ у беременных [19]. Вместе с тем в рекомендациях Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов по лечению АГ, изданных несколько позднее, в 2007 г., в разделе, посвященном АГ у беременных, читаем [4]: «...использование препаратов кальция (2 г/сут), рыбьего жира, малых доз ацетилсалициловой кислоты для снижения частоты случаев преэклампсии, нарушенной состояния плода и новорожденного не имело успеха; их дальнейшее применение не рекомендуется». Однако назначение малых доз ацетилсалициловой кислоты беременным с наличием в анамнезе преэклампсии, начавшейся на ранних сроках (до 28 недель), следует проводить.

Следует заметить, что в 2009 г. положения Европейских рекомендаций относительно АГ у беременных не были пересмотрены.

И все же, несмотря на столь пессимистичные заключения, профилактика сочетанной преэклампсии у беременных с ГБ, как показывает наш опыт, возможна. Многолетнее использование в клинической практике результатов проведенных нами ранее научных разработок [20] свидетельствует о том, что для этого необходимо как можно раньше устранить нарушения, которые лежат в основе развития сочетанной преэклампсии.

Одним из наиболее значимых патогенетических изменений у беременных с ГБ являются нарушения центральной гемодинамики, определяющие уровень АД.

Как известно, АД – величина интегральная, зависящая как минимум от двух величин – минутного объема сердца (МО) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) резистивных сосудов – артериол и прекапилляров.

$$\text{АД среднелинейное} = \frac{\text{САД} - \text{ДАД}}{3} + \text{ДАД}$$

АД среднелинейное = $K \times \text{МО} \times \text{ОПСС}$, где K – коэффициент перерасчета, равный 80.

В физиологических условиях между МО и ОПСС существует обратная связь, благодаря чему поддерживается устойчивый уровень нормального АД ($\text{АД} = K \times \text{МО} \uparrow \times \text{ОПСС} \downarrow$; $\text{АД} = K \times \text{МО} \downarrow \times \text{ОПСС} \uparrow$).

У лиц, страдающих АГ, регуляция сосудистого тонуса нарушена, взаимосвязь между величинами МО и ОПСС недостаточная. Это и определяет повышение уровня АД.

Выделяют три типа изменения гемодинамики у больных АГ:

- гиперкинетический ($\text{АД} \uparrow = K \times \text{МО} \uparrow \times \text{ОПСС}$);
- нормокинетический ($\text{АД} \uparrow = K \times \text{МО} \times \text{ОПСС} \uparrow$);
- гипокинетический ($\text{АД} \uparrow = K \times \text{МО} \downarrow \times \text{ОПСС} \uparrow \uparrow$).

Терминология	Определение
I. АГ, предшествующая беременности Первичная АГ, или гипертензивная болезнь Вторичная АГ	АГ, наблюдающаяся до беременности, или выявленная в сроки до 20 нед беременности АГ, не связанная с какой-либо известной причиной АГ, являющаяся следствием поражения тех или иных органов
II. АГ, обусловленная беременностью Гестационная гипертензия Преэклампсия Эклампсия	АГ, возникшая после 20 нед беременности АГ, не сопровождающаяся протеинурией ($< 0,3$ г/л) и/или выраженными отеками АГ в сочетании с протеинурией и/или выраженными отеками Судорожный припадок (припадки) в результате гипертензивной энцефалопатии
III. Сочетанная преэклампсия	Присоединение преэклампсии у женщин с АГ, предшествующей беременности
IV. Гипертензия неуточненная	АГ, выявленная после 20 нед беременности при условии отсутствия информации об АД до 20 нед беременности

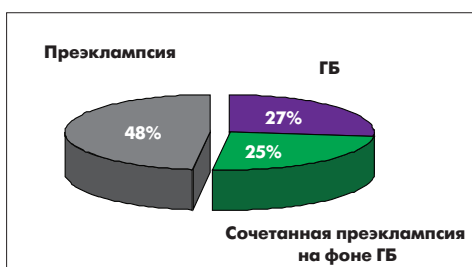


Рис. 1. Структура гипертензивных расстройств у беременных

Также часто имеют место тяжелые нарушения состояния новорожденных, требующие наблюдения и лечения в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, – глубокая недоношенность, тяжелая асфиксия, выраженная гипотрофия, синдром дыхательных расстройств, нарушения мозгового кровообращения и гемодинамики и прочие. При присоединении преэклампсии в тяжелой форме в более поздние сроки беременности, а также при преэклампсии средней тяжести



Рис. 2. Исход беременности для детей у матерей с ГБ с учетом тяжести и времени присоединения преэклампсии

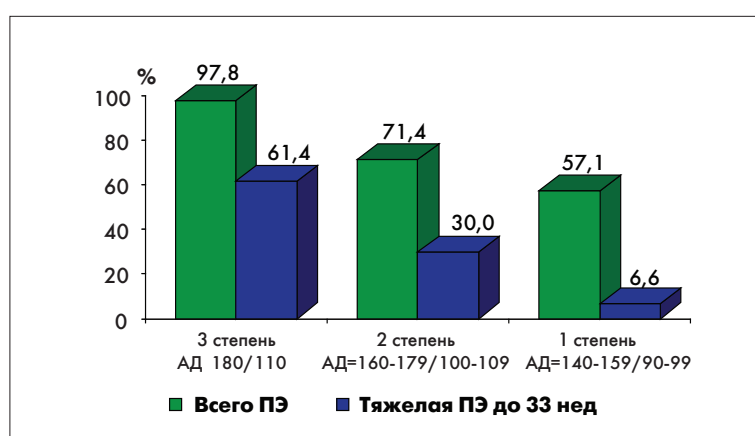


Рис. 3. Частота развития преэклампсии у женщин с ГБ с учетом степени заболевания

* АГ у взрослых, независимо от возраста, в том числе у беременных, – это постоянное (частое) повышение артериального давления (АД) – систолического (САД) до 140 мм рт. ст. и выше и/или диастолического (ДАД) до 90 мм рт. ст. и выше.

У здорових жінок з прогрессивним збільшенням МО, досягаючим найбільшого значення на 26-28 – 32-34-й тижнях (період максимальної гемодинамічної навантаження), що необхідно для нормального кровопостачання ростучої матки, плаценти і плоду. При фізіологічному теченні вагітності АД при цьому суттєво не змінюється, що досягається відповідним збільшенням МО зниженням ОПСС.

У хворих ГБ, як показують наші спостереження, в більшості випадків МО збільшенням терміну вагітності знижується і во в другій її половині виявляється більш низьким, ніж у здорових жінок. На 28-32-й тижні вагітності відзначаються найменші його показники. ОПСС у хворих ГБ по мірі прогресування вагітності значно зростає, що і визначає підвищення рівня АД во в другій її половині.

При аналізі особливостей центрального кровообігу у окремих хворих з ГБ виявляється, що во в другій половині вагітності у подавляючій більшості хворих має місце нормокінетический або гіпокінетический тип гемодинаміки. При цьому у деяких хворих МО буває дуже низьким. Значне зниження МО частіше спостерігається у жінок з дуже високим АД, во в ряді випадків зустрічається і при невеликому його підвищенні.

Оцінка маси тіла	ІМТ, кг/м ²
Дефіцит маси тіла	<18,5
Нормальна маса тіла	18,5-24,9
Избыточная маса тіла	25,0-29,9
Ожиріння І ступеня	30,0-34,9
Ожиріння ІІ ступеня	35,0-39,9
Ожиріння ІІІ ступеня (тяжеле)	≥40,0

Вражене зниження МО на фоні підвищеного ОПСС у хворих ГБ призводить до зменшення маточно-плацентарно-плодного кровотоку, що в значній мірі визначає розвиток поєднаної преєклампсії і порушень стану плода у цій категорії хворих [20].

І Изучение показателей центрального кровообращения в динамике беременности у каждой больной ГБ не только позволяет прогнозировать течение беременности, но и является основой для решения вопроса о проведении патогенетически обусловленных индивидуализированных лечебно-профилактических мероприятий. На «Способ оценки состояния женщины с гипертонической болезнью в динамике беременности и лечения» получен патент [21].

І Учитывая, что уровень АД определяется как минимум двумя величинами – МО и ОПСС, и достичь его снижения возможно, воздействуя на каждую из них, целью профилактической антигипертензивной терапии у беременных с ГБ является не столько нормализация АД, сколько нормализация параметров центральной гемодинамики, его определяющих, – речь идет о снижении ОПСС и обеспечении нормального для беременных МО.

Для реализации патогенетического и индивидуализированного подхода к антигипертензивной терапии у беременных с ГБ необходимо проведение динамического контроля показателей центрального кровообращения у каждой больной с относительно ранних сроков беременности – начала ІІ ее триместра. В свою очередь, это требует как можно более раннего выявления заболевания у беременных, определения его тяжести и других факторов риска

развития поєднаної преєклампсії. Параметри центральної гемодинаміки у хворих ГБ визначають методом тетраполярної реографії – безпечною і необременительною для пацієнтки і легко проводимим медработником.

При необхідності призначення антигипертензивної терапії слід застосовувати препарати, механізм дії яких обумовлений периферическою вазодилатацією, а не зниженням МО. В випадках, коли під впливом антигипертензивної терапії відбувається зниження ОПСС, но вихідно низький МО рефлекторно не зростає, слід доповнювати лікування засобами, збільшувальними об'ємом циркулюючої крові і покращуючими мікроциркуляцію (реосорбілакт з гепарином, соєдинення крохмала).

Яким вагітним з ГБ показано антигипертензивне лікування?

Згідно рекомендацій Клинического протокола [19], антигипертензивна терапія в період вагітності показана хворим АГ ІІ і ІІІ ступеня, тобто при діастолічному АД ≥100 мм рт.ст. У хворих з ГБ ІІІ ступеня остання проводиться на протязі всієї вагітності, починаючи з І триместра, у жінок з ГБ ІІ ступеня – починаючи з ІІ триместра (12-14-й тижні вагітності). Це пов'язано з тим, що серед антигипертензивних препаратів немає ні одного абсолютно безпечною для майбутнього

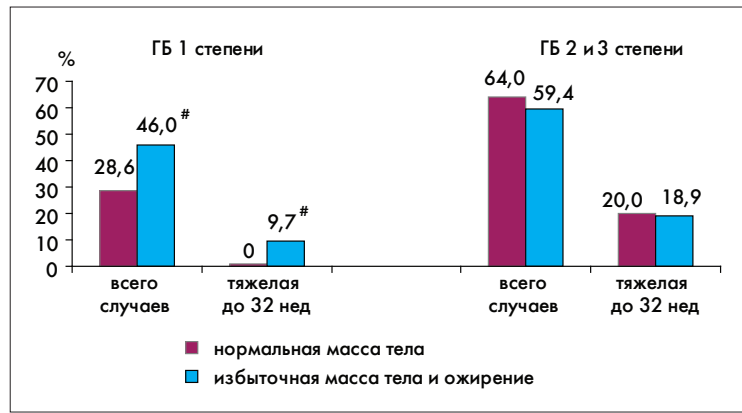


Рис. 4. Частота поєднаної преєклампсії у вагітних з ГБ в залежності від маси тіла

* Достовірність різних показників (p<0,05).

ребенка, а на ранніх етапах вагітності ембріон і плод особливо чутливі до впливу будь-яких ксенобіотиків, в тому числі, медикаментозних препаратів.

Згідно Протоколу у вагітних з АГ І ступеня антигипертензивне лікування в період вагітності не показано взагалі. Разом з тим при використанні запропонованої нами патогенетического підходу к терапії можливо виключити з цього правила. Її складають жінки з ГБ І ступеня з значним зниженням МО на фоні підвищеного ОПСС, а також хворі з ГБ І ступеня з поганим самопочуттям (головний біль, головокружіння), обумовленим підвищеним ОПСС. Їм призначаються субтерапевтическі дози препаратів, що мають тривалий периферический вазодилатуючий ефект, з метою нормалізації параметрів центрального кровообігу.

Які антигипертензивні препарати можна застосовувати у вагітних?

Безумовно, як і будь-які інші препарати, призначені вагітним, вони повинні бути засобами, що не викликають тератогенного, ембріо- і фетотоксического дії.

Згідно Європейським рекомендаціям [4] для тривалої антигипертензивної терапії у вагітних переважно застосовують метилдофу (α₂-агоніст центральної дії), лабеталол (β-адреноблокатор з α-блокуючим ефектом І покоління), блокатори кальцієвих каналів (раніше всієї підгрупи дигідропіридинів).

В масштабному багатокітному дослідженні по лікуванню АГ у вагітних СНІПС [18] для тривалої антигипертензивної терапії призначали: метилдофу, лабеталол, нифедипін, пролонгованого дії (кальцієвий блокатор дигідропіридинів ряду ІІ покоління),

гідралазін (прямий периферический вазодилататор), клонідин трансдермальний (α₂-агоніст центральної дії).

β-адреноблокатори без α-блокуючого дії в останнє час значно рідше застосовують у вагітних. Вони не викликають тератогенного дії, но можуть викликати затримку внутрішньоматочного росту плода (особливо атенолол), підвищення скоротливості матки і загрозу невиношування вагітності, порушення постнатальної адаптації дитини [4]. Антигипертензивне дії препаратів цієї групи обумовлено зниженням ударного об'єму, частоти серцевих скорочень і, відповідно, МО. При цьому ОПСС не змінюється або починає підвищуватися. Іншими словами, репродукується або посилюється гемодинаміческий ефект, що призводить до порушення маточно-плацентарно-плодного кровотоку.

І Для тривалої антигипертензивної терапії у вагітних протипоказано застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину ІІ, мочогонних препаратів [4, 19] і резерпіна.

Причини відмови від застосування цих препаратів наступні.

В великому дослідженні О. Соорет et al. [22] було показано, що у дітей, матері яких отримували ІАПФ в І триместрі вагітності, в 3 рази частіше, ніж у дітей, матері яких не приймали антигипертензивних препаратів, спостерігалися вроджені пороки розвитку, особливо часто з боку серця і нервової системи. При використанні

інших антигипертензивних засобів в ранні терміни вагітності збільшення кількості порокових розвитку не спостерігалося.

При використанні ІАПФ (каптоприла, еналаприла) в ІІ і ІІІ триместрах вагітності як в умовах експерименту, так і в клініческій практиці відзначалися випадки порушення функції нирок у плода і, як наслідок, виражене маловоддя або безводдя, що призводить до деформації лицевого черепа і контрактур, а також загибель плода або новонародженого від ниркової недостатності [4, 19].

Даними про негативний вплив на плод блокаторів рецепторів ангіотензину ІІ ми не володіємо. Разом з тим ввиду схожості механізмів їх дії з інгібіторами АПФ передбачається, що ймовірно такі ж негативні наслідки для плода і новонародженого в результаті застосування препаратів цієї групи, як і при використанні ІАПФ.

Мочогонні препарати не рекомендують застосовувати у вагітних з АГ в зв'язі з зменшенням об'єму циркулюючої крові, що може погіршити маточно-плацентарно-плодне кровообігу. Ці препарати категорически протипоказані для лікування преєклампсії. [4]

При використанні в ранні терміни вагітності препаратів резерпіна не виключається можливість їх тератогенного дії. При використанні в пізні терміни вагітності, особливо в великих дозах, можливо розвиток так званого резерпінового синдрому: набуття шкіри, заторможеність, заложеність носа, порушення акта сосання груді.

В нашій країні гідралазін в останні роки не реєструється, а лабеталол для застосування всередині ніколи не реєструвався. Для тривалої антигипертензивної

терапії у вагітних можуть бути застосовані метилдофу, нифедипін, амлодипін.

По нашому думці, в поточний час препаратом першого вибору для тривалої антигипертензивної терапії у вагітних з ГБ є нифедипін, амлодипін виробництва компанії «Гедеон Рихтер», – перший і найбільш вивчений антагоніст кальція дигідропіридинів ряду ІІІ покоління, успішно застосовується у вагітних з АГ в останні роки.

Як і у всіх дигідропіридинів, гемодинаміческий ефект цього препарату обумовлений периферическою вазодилатацією. При цьому, як правило, відбувається збільшення серцевого викиду і спостерігається покращення кровопостачання органів і тканин. Як і інші дигідропіридини, амлодипін позитивно впливає на стан системи згортання крові і мікроциркуляцію, ендотеліальну функцію, сприяє нормалізації порушеного ліпідного обміну, не впливає на толерантність до глюкози.

От дигідропіридинів І і ІІ покоління (ніфедипіна і ніфедипіна ретард) амлодипін вигідно відрізняється більш високою ефективністю, більш низькою частотою побічних дії, плавністю антигипертензивного ефекту, великим діапазоном дозування, тривалістю дії (більше 24 год), з урахуванням чого може застосовуватися 1 раз в добу. Згідно інструкції по використанню амлодипіна не протипоказано вагітним жінкам.

Наш досвід застосування амлодипіна у вагітних з ГБ свідчить про високу ефективність препарату, хорошу його переносимість, нефропротекторний ефект. Будь-яких негативних впливів амлодипіна на стан плода або новонародженого ми не спостерігали.

Вагітним з ГБ ІІ і ІІІ ступеня амлодипін призначають в дозі 5,0-7,5-10,0 мг в добу в 1 або 2 прийоми. Препарат застосовують частіше в монотерапії, рідше – в поєднанні з невеликими дозами метилдофу/клофеліна або метопролола/бисопролола.

Благодаря таким властивостям амлодипіна, як периферический вазодилатуючий ефект, тривалість дії, хороша переносимість, він в субтерапевтических дозах (2,5-3,75 мг/сут) може бути використаний для проведення гемодинаміческої корекції у вагітних з ГБ І ступеня.

На «Спосіб лікування вагітних з гіпертоніческою хворобою І ступеня, супроводжуваною значними порушеннями стану центрального кровообігу» отримано патент [23].

З кінця 1980-х років для лікування АГ у вагітних широко застосовують кальцієві блокатори дигідропіридинів ряду спочатку І, а потім ІІ покоління – нифедипін і нифедипін ретард. Їх ефективність, безпека і навіть переваги застосування у вагітних з АГ по порівнянню з лабеталолом, гідралазином, празозином і метилдофою були показані в ряді досліджень [24, 25]. Ці препарати рекомендовані для лікування вагітних з АГ і Клиническим протоколом [19], і Європейським рекомендаціям [4]. Разом з тим в інструкції к їх використанню і сьогодні в числі протипоказань к призначенню фігурує вагітність. Слід відзначити і те, що нерідко нифедипін і нифедипін ретард погано переносяться, викликаючи головний біль, в ряді випадків – дуже сильний, а також серцебиття. Це пов'язано з значними відмінностями між максимальними і мінімальними рівнями концентрації препарату в плазмі крові і активацією симпатoadреналової і ренин-ангіотензинової системи.

Метилдофу – α₂-агоніст центральної дії, найбільш тривало застосовується у вагітних з АГ. Препарат добре переноситься, не викликає безпосереднього негативного впливу на плод, при необхідності може застосовуватися в І триместрі вагітності [19].

Продолжение на стр. 38.

И.М. Меллина, д.м.н., ГУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», г. Київ

Профілактика сочєтанної прєзкламписи у бєременних с гипєртоническєй болєзнєй

Продолжение. Начало на стр. 36.

Антигипертензивное действие метилдофы медленное (у одних пациентов может проявляться через несколько часов, у других – на 2-4-е сутки после приема), длительное (наблюдается в течение 24-48 ч после последнего приема).

В отличие от метилдофы центральный α₂-агонист клонидин действует быстро (через 30-60 мин), но непродолжительно (4-8 ч). Его применяют при необходимости быстрого снижения высокого АД с последующим переходом на лечение метилдофой или при неэффективности метилдофы в сочетании с дигидропиридинами. При продолжительном приеме препарат назначают 4 раза в сутки через каждые 6 ч, а отменяют постепенно ввиду опасности возникновения синдрома отмены.

Особо следует подчеркнуть то, что и метилдофа, и клонидин, как показывают наши наблюдения, имеют двойное гемодинамическое действие. У одних больных под влиянием этих препаратов уровень АД снижается за счет уменьшения ОПСС на фоне повышения или отсутствия изменений МО (положительный гемодинамический эффект); у других АД снижается в результате уменьшения МО, на фоне чего ОПСС не изменяется или возрастает (отрицательное гемодинамическое действие). Последнее у беременных с ГБ встречается значительно чаще (у 60-70% женщин).

Продолжительное применение метилдофы или клонидина при отрицательном

гемодинамическом эффекте препарата, особенно в тех случаях, когда антигипертензивная терапия начинается с относительно ранних сроков беременности и/или проводится на фоне исходно невысоких показателей МО, несмотря на снижение уровня АД, рано или поздно ухудшает или усугубляет ранее имевшиеся нарушения маточно-плацентарно-плодного кровотока, что и приводит к развитию сочетанной преэклампсии и нарушений состояния плода у больных ГБ. Учитывая это, при назначении метилдофы или клонидина у беременных с ГБ необходимо обязательно осуществлять индивидуальный гемодинамический контроль за действием препарата у каждой больной.

К сожалению, контроль над показателями центрального кровообращения при лечении беременных с ГБ в настоящее время повсеместно не проводится. Поэтому для длительной антигипертензивной терапии этой категории больных в широкой практике целесообразнее применять не метилдофу, а дигидропиридин, в частности амлодипин ввиду явных его преимуществ.

Особо следует подчеркнуть неправомерность назначения метилдофы беременным с ГБ I степени, что часто происходит на практике. Согласно Клиническому протоколу [19] антигипертензивное лечение таким больным не показано вообще. Применение метилдофы без контроля за ее гемодинамическим действием у большинства из них не только не уменьшает, а напротив, увеличивает риск развития сочетанной преэклампсии и нарушений состояния плода.

Научные исследования, проведенные в ИПАГ, и 13-летний опыт использования их результатов в клинической практике свидетельствуют о большом значении для профилактики развития сочетанной преэклампсии и нарушений состояния плода и новорожденного у больных ГБ устранения дефицита магния [26].

Магний является универсальным регулятором большинства физиологических и биохимических процессов в организме человека. Его дефицит приводит к различным нарушениям жизнедеятельности организма и влияет на патогенез целого ряда синдромов и заболеваний, среди них и ГБ [27].

Во время беременности возникает повышенная потребность в магнии, что связано как с ростом плода, так и с определенными изменениями в организме женщины. Поэтому при недополучении магния с пищей, частых и/или тяжелых стрессах, патологии желудочно-кишечного тракта, при которой нарушается всасывание этого биоэлемента, даже у здоровых беременных часто развивается дефицит магния [28].

Мы установили, что у подавляющего большинства беременных с ГБ имеет место выраженная гипомagneмия. Наиболее пониженное содержание магния в организме отмечается у женщин с клиническими проявлениями сочетанной преэклампсии. И, что особенно важно, выраженная гипомagneмия предшествует клиническим проявлениям преэклампсии. Напротив, при нормальном или близком к нормальному содержанию магния в крови клинические признаки этого осложнения в течение 2-3 недель не наблюдаются [26].

С учетом вышесказанного полагаем, что все беременные с ГБ нуждаются в нормализации содержания магния в организме с относительно ранних сроков беременности и поддержания его на достаточном уровне в течение всей беременности. Это достигается путем постоянного приема внутрь магнийсодержащих препаратов, в частности Магне-В₆.

Магний в виде органических соединений (лактат, пидолат, цитрат), в отличие от неорганических, хорошо всасывается в кишечнике и усваивается организмом. Пиридоксин способствует улучшению всасывания и фиксации магния в клетках, усиливает его действие. Имеется большой положительный опыт использования Магне-В₆ в акушерской практике [28].

Как показали наши исследования нормальный уровень магнемии у подавляющего большинства больных обеспечивает дозу, соответствующую 300 мг ионизированного магния [26]. Терапию препаратом следует начинать с 12-14-й недели беременности, а при обращении в более поздние сроки – как можно раньше и проводить ее до родов.

Наблюдения показывают, что при применении препарата магния/пиридоксина у беременных с ГБ происходит нормализация сна, улучшение психоэмоционального состояния (уменьшение или исчезновение раздражительности, подавленности, чувства тревоги), улучшается память, повышается концентрация внимания, нормализуется АД при исходно небольших его подъемах [26].

Прием беременными с ГБ магния/пиридоксина в вышеуказанных дозах с начала II триместра беременности позволяет существенно снизить у них частоту случаев сочетанной преэклампсии, особенно тяжелой, ранней; нарушений состояния плода, в том числе задержки его внутриутробного роста, а также уменьшить количество преждевременных родов. Дети, матери которых получали терапию магнием/пиридоксином, рождаются с большей массой тела, имеют более высокую оценку по шкале Апгар, у них реже наблюдается гипотрофия, асфиксия и другая патология новорожденных [26].

Предлагаемая нами медикаментозная терапия беременных с ГБ, направленная на предупреждение развития сочетанной

преэклампсии и особенно тяжелых и ранних ее форм, представлена в таблице 3. Наши наблюдения показывают, что ее проведение под тщательным контролем показателей центрального кровообращения у каждой больной в динамике рано начатого лечения позволяет существенно улучшить исход беременности для матери и ребенка (рис. 5).

Литература

1. Венчиковский Б.М. Интенсивное наблюдение и лечение при позднем гестозе / Венчиковский Б.М., Витовский Я.М.: Под ред. Б.М. Венчиковского, Г.К. Степанковской // Акушерство и гинекология. Неотложная помощь. – М.: Эксмо, 2008. – Глава 4. – С. 51-83.
2. Сидорова И.С. Гестоз / Сидорова И.С., Кулаков В.И., Макаров И.О. // Руководство по акушерству. – М.: Медицина, 2006. – С. 333-433.
3. Gilbert W.M. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study / Gilbert W.M., Young A.L., Danielsen B.J. // Reprod. Med. – 2007. – Vol. 52, N 11. – P.1046-1051.
4. Hypertension in pregnancy / 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1503-1504.
5. Sibai B.M. Chronic Hypertension in Pregnancy / B.M. Sibai // Obstetrics and Gynecology. – 2002. – V. 100. – P. 369-377.
6. Sun Y. Maternal and perinatal prognosis of pregnancy with chronic hypertension and analysis of associated factors / Y. Sun, Y.L. Yang, H.X. Yang // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. – 2007. – Vol. 42, N 7. – P. 434-437.
7. Визначення частоти та структури гіпертензивних розладів у вагітних. Оцінка якості діагностики гіпертонічної хвороби на етапі жіночої консультації / Мелліна І.М., Гутман Л.Б., Тутченко Л.І., Гудименко А.А. // Здоров'я жєнщини. – 2007. – № 3 (31). – С. 67-69.
8. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / Шехтман М.М. – М., 2005. – 816 с.
9. Giannubilo S.R. Perinatal outcomes, blood pressure patterns and risk assessment of superimposed preeclampsia in mild chronic hypertensive pregnancy / S.R. Giannubilo, B. De I'Uomo, A. Tranquilli // European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology. – 2006. – V. 126, N 1. – P. 63-67.
10. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorders of pregnancy: a seven-year experience of tertiary care center / G.Yucesoy, S.Ozkan, H.Bodur et al. // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2005. – V. 273, N 1. – P. 43-49.
11. Jacquemyn Y. Preeclampsia and birthweight by gestational age in singleton pregnancies in Flanders, Belgium: a prospective study / Y. Jacquemyn, F. Osmanovic, G. Martens // Clinical and experimental obstetrics and gynecology. – 2006. – V. 33, N 2. – P. 96-98.
12. Hypertension in pregnancy: hospital based study / J. Pracash, L.K. Pandey, A.K. Singh, B. Kar // The Journal of the Association of Physicians in India. – 2006. – V. 54. – P. 273-278.
13. Maternal complications in women with chronic hypertension: a population-based cohort study / K. Zetterstrom, S.N. Linderberg, B. Hagiund et al. // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2005. – V. 84, N 5. – P. 419-424.
14. BMI: new aspects of a classical risk factor for hypertensive disorders in pregnancy / Leeners B., Rath W., Kuse S. et al. // Clinical Science. – 2006. – V. 111, N 1. – P. 81-86.
15. Zetterstrom K. Chronic hypertension as risk factor for offspring to be born small for gestational age / K. Zetterstrom, S.N. Linderberg, B. Hagiund // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2006. – V. 85, N 9. – P. 1046-1050.
16. Удосконалення системи організаційних та лікувально-профілактичних заходів для вагітних з гіпертонічною хворобою / І.М. Мелліна, Л.Б. Гутман, Л.І. Тутченко, А.А. Гудименко // Наукові засади програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні: За ред. академіка АМН України В.М. Коваленка. – Київ, 2010. – С. 117-140.
17. Abalos E. et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Review) – Copyright 2008. – The Cochrane Collaboration Published by John Wiley and Sons, Ltd. – 123 p.
18. Magee L.A., Von Dadelszen P., Chan S. et al. The Control of Hypertension in Pregnancy Study // BJOG. – 2007. – Vol. 114. – P. 770-778.
19. Гіпертензивні розлади під час вагітності / Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. Наказ МОЗ України № 676 від 12.02.2004. – Київ, – 2004. – С. 4-31.
20. Мелліна І.М. Клинико-патогенетическое обоснование профилактики и лечения осложненной беременности при гипертонической болезни: Автореф. дис... д-ра мед. наук. – Киев, 1992. – 32 с.
21. Пат. № 46144 UA МПК А61В5/02. Спосіб оцінки стану жінки з гіпертонічною хворобою в динаміці вагітності та лікування / Мелліна І.М. – № u200906246 від 16.06.2009. – Опубл. 10.12.2009. Бюл. № 23.
22. Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G. et al. Major Congenital Malformation after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors // The New England Journal of Medicine. – 2006. – V. 354, N 23 (June 6). – P. 2443-2451.
23. Пат. 36586 Україна. МПК 8 А61К31/00 / ДУ «ІПАГ АМН України» / Мелліна І.М., Гутман Л.Б., Тутченко Л.І., Гудименко А.А. Спосіб лікування вагітних з гіпертонічною хворобою I ступеня, що супроводжується значними порушеннями стану центрального кровообігу. – № u200808903; заявл. 07.07.2008. – Опубл. 27.10.2008. Бюл. № 20.
24. Мелліна І.М. Антигипертензивная терапия у беременных: эффективность и безопасность нифедипина / Мелліна І.М., Медведь В.И. // Український медичний часопис. – № 2 (40). – С. 18-23.
25. Руніхіна Н.К., Барт Б.Я., Ткачєва О.Н. Нифедипин в лечении артериальной гипертензии у беременных: за и против // Практична ангіологія. – 2008. – № 1. – С. 34.
26. Мелліна І.М., Павловская Т.Л. Недостаток магния и его влияние на течение беременности, состояние плода и новорожденного у беременных с гипертонической болезнью. Профилактика осложнений с помощью препарата Магне-В₆ // Здоров'я жєнщини. – 2005. – № 2. – С. 39-42.
27. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. – М., 2006. – 176 с.
28. Громова О.А. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды / Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. // Трудный пациент. – 2008. – № 8. – С. 3-11.

Тяжесть болезни с учетом уровня АД	Триместр беременности	
	I	II - III
АГ 1 степени	–	Магне-В ₆ Ацетилсалициловая кислота* Амлодипин (малые дозы)**
АГ 2 степени	–	Магне-В ₆ Ацетилсалициловая кислота Амлодипин или метилдофа, или нифедипин, или, амлодипин + метилдофа, или метилдофа + нифедипин
АГ 3 степени	Метилдофа	Магне-В ₆ Ацетилсалициловая кислота Амлодипин + метилдофа, или метилдофа + нифедипин, или амлодипин Реосорбילакт (при МО < 4 л/мин)

* Ацетилсалициловая кислота – при отягощенном акушерском анамнезе, у полных женщин.
** Амлодипин (малые дозы) – при МО↓, ОПСС↑.

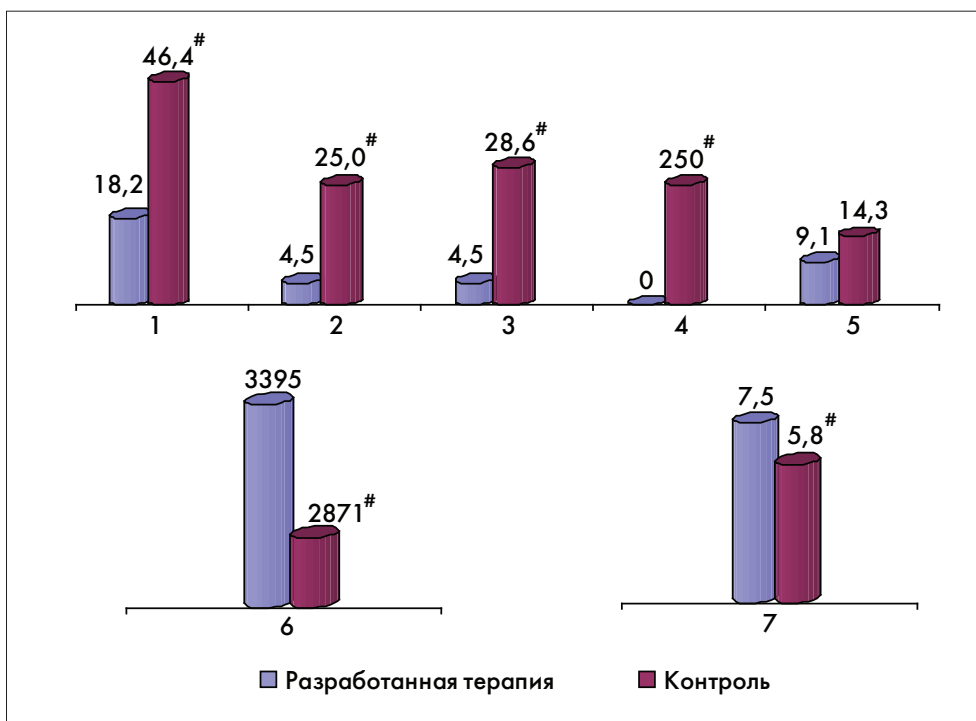


Рис. 5. Эффективность разработанной терапии беременных с гипертонической болезнью

Достоверность различий показателей (p < 0,05).
1 – сочетанная преэклампсия, всего случаев (%); 2 – сочетанная преэклампсия тяжелая до 32 нед (%); 3 – преждевременные роды (%); 4 – перинатальная смертность (‰); 5 – тяжелые нарушения состояния новорожденных (%); 6 – масса новорожденных (г); 7 – оценка по шкале Апгар (балл).