

На правах рукописи

ДАМИНОВА ЛЯЙСАН АЛЬФРЕДОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ВО
ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА GESTАЦИОННЫЙ
ПРОЦЕСС И РАЗВИТИЕ ПЛОДА**

14.00.06 – кардиология

14.00.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа – 2005



Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Загидуллин Шамиль Зарифович
Хамадянов Ульфат Рахимьянович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
кандидат медицинских наук, доцент

Кузин Анатолий Иванович
Афанасьев Александр Александрович

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита диссертации состоится «13» ноября 2005 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета К 208.006.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан «01» октября 2005 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Г. В. Бабушкина

2006-4
22830

2220860

3

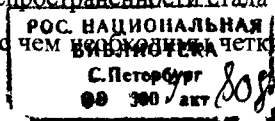
Актуальность проблемы

Заболевания сердечно-сосудистой системы в экономически развитых странах занимают основное место среди других видов патологии. Основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний является артериальная гипертензия (АГ). Разработка проблем профилактики, диагностики и лечения АГ в Российской Федерации в связи с очень высоким уровнем сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности крайне актуальна (Арабидзе Г.Г., 1997; Ощепкова Е.В., 2001; Чазов Е.И., 2004; Оганов Р.Г., 2005). АГ на всех этапах становления, независимо от пола и возраста, является мощным, но потенциально устранимым фактором риска, существенно влияющим на показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности. Обследование репрезентативной выборки населения России показало, что по современным критериям больные АГ составляют около 40% взрослого населения (Оганов Р.Г., 2003).

Артериальная гипертензия является наиболее частым осложнением беременности и причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире. По данным ВОЗ, с ней связано 20–33 % (Ванина Л.В., 1991), а по результатам других исследователей – до 40 % (Cunningham F.G., Lindheimer M.D., 1992; Ferguson J. E., Ueland F. R., 1993; Gallery E.D., 1995) случаев материнской смертности. По мнению различных авторов, АД выше 140/90 мм рт. ст. выявляется у 5–20% беременных (Мохова Л.Н., 1990; Супруга О.М., 1999; Елисеев О.М., 2003; R. D'Anna, A. Mancuso, 1991; Feldman D.M., 2001).

Повышенное АД во время беременности не только нарушает внутриутробное развитие плода, но и оказывает влияние на состояние женщины. Артериальная гипертензия является одной из основных причин преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, нарушения мозгового кровообращения, а гестоз на фоне гипертонической болезни при неадекватном лечении может завершиться эклампсией (Репина М. А., 2000; Макаров О.В., Николаев Н.Н. 2002; Елисеев О.М., 2003; Feldman D.M., 2001, Kulberg G., 2002).

Артериальная гипертензия в силу ее распространенности стала по существу междисциплинарной проблемой, в связи с чем выдвигаются четкие и понят-



ные разным специалистам рекомендации по ее рациональному лечению (Roberts J.M., Pearson G.D., 2003).

Следовательно, адекватный контроль и активное ведение беременности, родов и послеродового периода при артериальной гипертензии, а также подбор эффективной и безопасной терапии являются весьма актуальными и заслуживают самого пристального внимания

Цель исследования

Выявить особенности динамики артериальной гипертензии у беременных, определить ее влияние на развитие плода и разработать оптимальные методы ведения пациенток с данной патологией

Задачи исследования:

1 Провести ретроспективный анализ течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток специализированного перинатального центра г. Уфы в 1992–1993 гг

2 Изучить особенности течения артериальной гипертензии в динамике беременности, родов и послеродового периода у пациенток перинатального центра за 2003–2004 гг

3 Исследовать суточный профиль артериального давления у беременных с артериальной гипертензией в III триместре беременности на фоне гестоза легкой и средней степени.

4. Оценить эффективность селективного β_1 -адреноблокатора пролонгированного действия бетаксолола при лечении АГ 1 и 2 степени у беременных с гестозом.

5 Разработать комплекс мероприятий для практического здравоохранения по рациональному ведению беременности, родов, послеродового периода при артериальной гипертензии

Научная новизна

На базе специализированного перинатального центра, на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального исследования получены данные об особенностях динамики артериальной гипертензии у беремен-

ных, рожениц, родильниц, а также течения беременности, родов и послеродового периода в зависимости от степени риска артериальной гипертензии. Установлены увеличение частоты и тяжести гестоза, снижение доношивания беременности, нарастание доли оперативного родоразрешения, ухудшение исходов беременности с увеличением степени риска АГ.

Впервые изучен суточный профиль АД у беременных с артериальной гипертензией в сочетании с гестозом в III триместре, оценен антигипертензивный эффект бетаксолола у данной категории пациенток. По данным кардиотокографии проведён анализ влияния бетаксолола и метилдопы на состояние плода.

Практическая значимость

Разработан комплекс организационных, диагностических и лечебных мероприятий для женщин с артериальной гипертензией, обусловленной гипертонической болезнью, позволяющий оптимизировать ведение беременности у этой категории пациенток и выбрать рациональные методы медикаментозного лечения. Результаты исследования позволяют снизить риск осложнений, как для матери, так и для плода.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные результаты представлены в виде методических рекомендаций для практической деятельности акушеров-гинекологов, терапевтов, кардиологов и внедрены в работу перинатального центра клинического родильного дома № 4, отделения терапии ГКБ № 21 г. Уфы, Республиканского перинатального центра. Практические рекомендации и научные выводы работы включены в программу учебных курсов кафедр акушерства и гинекологии № 1, пропедевтики внутренних болезней, сестринского дела с уходом за больными, терапии с курсом подготовки врачей общей практики, акушерства и гинекологии ИПО БГМУ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Комплекс лечебно-диагностических мероприятий, примененный у беременных с АГ в 2003–2004 гг. по сравнению с методами ведения этих пациенток в 1992–1993 гг., способствует лучшему контролю артериального давления,

снижению частоты присоединения гестоза и улучшению показателей исхода беременности

2 С увеличением степени риска АГ отмечается нарастание тяжести гестоза, снижение уровня доношивания беременности, увеличение перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных.

3 В III триместре беременности происходит нарушение суточного профиля АД у пациенток с АГ на фоне гестоза, которое выражается повышением среднесуточных показателей АД, увеличением «нагрузки давлением», повышением вариабельности АД, уровня утреннего подъема АД, отсутствием достаточного снижения АД в ночное время

4 Применение селективного β_1 -адреноблокатора пролонгированного действия бетаксолола у женщин с АГ 1 и 2 степени на фоне гестоза в III триместре беременности позволяет оптимально снизить уровень АД, хорошо переносится пациентками и не оказывает негативное влияние на плод

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на 36-м ежегодном Конгрессе международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза (Москва, 2004), на 68 и 70 Республиканских молодежных научных конференциях (Уфа, 2003, 2005), на Республиканских конференциях «Медицинская Наука» (Уфа, 2004, 2005), обсуждены на Республиканской конференции терапевтов РБ (Уфа, 2004).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, методические рекомендации «Современные принципы лечения артериальной гипертензии у беременных», утвержденные Министерством здравоохранения РБ, Уфа, 2005

Объем и структура диссертационной работы

Диссертация состоит из введения, 7 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текстовая часть изложена на 126 страницах. Дис-

сертация иллюстрирована 41 таблицами, 22 рисунками В библиографический указатель включено 172 литературных источника, из которых 85 – отечественных и 87 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование беременных проведено в период с 2003 г по 2004 г. на базе специализированного перинатального центра клинического родильного дома (КРД) г. Уфы.

Для решения поставленных в работе цели и задач нами исследованы три группы пациенток: 1) 158 беременных с АГ, госпитализированных в КРД № 4 в 2003–2004 годах для лечения и родов (основная группа), 2) 62 беременных с АГ, находившиеся на лечении и родоразрешении в КРД № 4 в 1992–1993 годах (ретроспективный анализ), 3) 80 беременных с АГ 1 и 2 степени и гестозом. Всего – 300 наблюдений

Критерии артериальной гипертензии соответствовали классификации ВНОК (2004 г): повышение систолического АД (САД) до 140 мм рт. ст. и более и (или) диастолического АД (ДАД) до 90 мм рт. ст. и более до беременности, а также до 20 недель беременности при двукратном его измерении с интервалом не менее, чем 6 часов. Случаи стабильного повышения АД после 20 недель беременности при отсутствии указаний на повышение АД в анамнезе были отнесены к гестационной АГ (ГАГ)

В третью группу беременных вошли 80 пациенток, соответствующие следующим критериям: возраст 22–44 года, артериальная гипертензия 1 и 2 степени, срок гестации от 28 до 37 недель, присоединение гестоза легкой и средней степени Тяжесть гестоза определялась в баллах по классификации Савельевой Г М (1989)

Критерии исключения. симптоматическая артериальная гипертензия, имевшая место до беременности, пароксизмальные формы нарушений ритма сердца, обструктивные бронхо-лёгочные заболевания, хронический гломеруло-

нефрит, поликистоз почек, противопоказания к назначению бетаксолола и метилдопы, неотложные состояния, требующие прерывания беременности.

Характер исследования – открытое, параллельное, проспективное. Продолжительность лечения – 3 недели в условиях акушерского стационара

При сборе данных применялась специально разработанная карта обследования пациенток, в которую вносились паспортные данные, характер жалоб, соматический анамнез продолжительность артериальной гипертензии, уровни повышения АД до беременности и во время предыдущей беременности у повторнородящих, динамика АД по триместрам, амбулаторное применение антигипертензивных препаратов во время беременности, эффективность терапии

Собирался акушерский анамнез: течение и исход предыдущей беременности, интервал между родами. Проводились антропометрия, определялась прибавка массы тела во время беременности, индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{Вес (кг)} / \text{Рост (м}^2\text{)}$.

У всех обследованных проводились общие анализы крови и мочи, биохимические анализы в динамике. Запись ЭКГ осуществляли в 12 стандартных отведениях при помощи 6-канального электрокардиографа Cardio Max FX – 3010 фирмы Fukuda Denshi (Япония). Эхокардиография проводилась во втором триместре беременности на аппарате «Аloka SSD-630» (Япония) с определением основных морфо-функциональных параметров

Кардиотокография (КТГ) плода выполнялась на компьютерном акушерском мониторе МАК – 01 «Ч» (г. Челябинск) в утренние часы на протяжении 60 минут, в положении пациентки лёжа на боку. При оценке результатов КТГ для определения показателя состояния плода (ПСП) применяли соответствующее уравнение (Демидов В Н с соавт., 1983):

$$ПСП = 0,0155 \cdot (ОПСР) + 0,0000087 \cdot (ОАА) - 0,0064 \cdot (ОАА) + 0,33 / (\text{макс АА} / \text{макс ПСР}) + 0,95, \text{ где}$$

ОПСР – общая продолжительность стабильного ритма в процентах к времени записи; ОАА – общая амплитуда акцелераций (уд/мин), макс АА/макс ПСР – отношение максимальной амплитуды акцелераций к максимальному от-

резку стабильного ритма между двумя акцелерациями, выраженному в процентах ко всему времени записи. Значения ПСП менее 1,0 оценивались как отсутствие нарушений состояния плода, от 1,1 до 2,0 – начальные признаки страдания плода, более 2 – как выраженные страдания плода.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили в течение 24 часов с помощью аппаратов «ТМ – 2421» («A&D Company», Япония) и BPLab МнСДП – 2 (фирма ООО «Петр Телегин», г Нижний Новгород).

СМАД начиналось в 12–13 часов дня и продолжалось 24 часа, первые 2 часа исследования в анализ не включались. Уровень АД и частоту сокращений сердца измеряли каждые 15 минут во время бодрствования и каждые 30 минут во время сна. Результаты обследования признавались пригодными для дальнейшего анализа в том случае, если прибор обеспечил не менее 80% достоверных измерений за 24 часа.

Данные о состоянии детей (вес, рост, баллы по Апгар при рождении и через 5 мин, диагнозы) получены из медицинских карт новорожденных.

Результаты исследований обрабатывали методами вариационной статистики на компьютере IBM 600 X (Pentium – 3) с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel. Исследуемые величины представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка средней величины ($M \pm m$), вычислялся t-критерий Стюдента. Достоверными считали различия при $P < 0,05$. Достоверность различий относительных величин определяли по критерию Фишера для долевых показателей.

Результаты исследования и их обсуждение

С целью изучения динамики артериальной гипертензии во время беременности и ее влияние на гестационный процесс, а также сравнительной оценки медикаментозной терапии нами проведён ретроспективный анализ истории родов 62 пациенток с артериальной гипертензией, находившихся на лечении и родоразрешении в КРД № 4 в 1992–1993 годах (группа сравнения), и 158 беременных – в 2003–2004 гг.

Пациентки группы сравнения были в возрастном диапазоне от 23 до 45 лет, средний возраст составил $33,58 \pm 1,03$ года. Первородящие из них составили 42,4%, повторнородящие – 57,6%, интервал между последними и настоящими родами находился от 2 до 20 лет

В основную группу исследования были включены 158 беременных, страдающих артериальной гипертензией. Проведенное нами исследование различных групп пациенток показало, что анализ результатов обследования и лечения беременных по стадиям и степени АГ не дает полного представления об особенностях течения гестационного процесса на фоне гипертонической болезни. В то же время, стратификация по риску АГ дает возможность более точно оценить эффективность лечения, частоту развития осложнений и прогнозировать исход беременности

В соответствии со степенью риска АГ выделено 4 группы пациенток: в группу низкого риска АГ вошли 11 беременных, в группу среднего риска – 48, в группы высокого и очень высокого риска, соответственно, – 70 и 29 женщин. Продолжительность заболевания АГ у 67% обследованных была до 5 лет, у 28% обследованных – от 5 до 10, у 5% – свыше 10 лет.

Возрастной диапазон пациенток основной группы был от 22 до 46 лет, средний возраст $32,5 \pm 0,46$ года. Первобеременные составили 16,5%, повторнородящие – 83,5%.

В 1992–1993 гг. лечение АГ проводилось следующими препаратами: магния сульфат 25% 20 мл внутривенно капельно 1 раз в день, дибазол 1% 4 мл внутримышечно 1 раз в день, папаверина гидрохлорид 2% 4 мл внутримышечно 1 раз в день, раунагин по 0,002 2 раза в день или кристепин по 1 таблетке 2 раза в день, микстура Павлова по 1 ст. л. 3 раза в день

После назначения антигипертензивных препаратов снижение САД ниже 140 и ДАД ниже 90 мм рт. ст. было достигнуто у 8 (12,9%) пациенток, частичный антигипертензивный эффект получен у 4 (6,5%), отсутствие снижения АД отмечено у 25 (80,6%) женщин

Результаты недостаточно эффективного лечения ассоциировались с более низким уровнем доношивания беременности, высокими показателями перина-

тальных потерь, заболеваемости среди новорожденных в сравнении с аналогичными данными в 2003–2004 гг. (табл.1).

Таблица 1

СРОКИ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ
У ПАЦИЕНТОК С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ОСНОВНОЙ
И ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ

Группы	Сроки родоразрешения			Показатели исходов беременности	
	После 37 недель	От 28 до 36 недель	До 28 недель	Перинатальные потери	Заболеваемость среди новорожденных
Группа сравнения (1992–1993 гг.) (n = 62)	61,1%	25,5%	13,4%	194,6‰	958,2‰
Основная группа (2003–2004 гг.) (n = 158)	66,4%*	27,9%*	5,7%*	48,8‰*	639,3‰ *

Примечание * – различие статистически значимо по отношению к группе сравнения ($P < 0,05$)

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий, проводимый в основной группе беременных с АГ в 2003–2004 гг., включал: полное обследование в I триместре, определение стадии гипертонической болезни, степени и риска АГ, современную антигипертензивную терапию. Первую госпитализацию пациенток проводили до 12 недель для решения вопроса о целесообразности пролонгирования беременности. Вторую госпитализацию проводили в сроках от 27 до 32 недель. Третью плановую госпитализацию осуществлялась за 2–3 недели до срока родов для подготовки к родам и решения вопроса о способе родоразрешения.

Частота проведения «кесарева сечения» у женщин с АГ осталась неизменной: 64,5% в 1992–1993 гг. и 63,6% в 2003 г. Сравнивая показания к операции «кесарево сечение» у пациенток с АГ в 2003, году следует отметить большое число рубцов на матке – 29,9% от общего количества показаний к операции

Из них в 64% случаях предыдущее «кесарево сечение» было проведено в связи с осложнениями артериальной гипертензии. В 1992–1993 гг. рубец на матке был показанием к оперативному родоразрешению лишь у 4,8% женщин.

В основной группе пациенток у новорожденных отмечены более высокие баллы по Апгар при рождении и через 5 минут, чем в группе сравнения. В основной группе баллы по Апгар при рождении составили $5,36 \pm 0,13$ против $4,67 \pm 0,32$ в группе сравнения, а через 5 минут – $6,43 \pm 0,09$ и $5,71 \pm 0,29$, соответственно.

При анализе факторов риска у беременных с АГ было установлено, что у них наиболее часто выявлялся семейный анамнез раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний. Этот показатель достоверно чаще наблюдался в анамнезе у 85,4% женщин с АГ 3 степени, в то время как у пациенток с АГ 1 и 2 степени их частота составила 68,3% и 71,1% соответственно. Также достоверные различия были выявлены между группами и по частоте сочетания трёх факторов риска, таких как семейный анамнез раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний, низкая физическая активность и избыточная масса тела.

Нами выявлено четыре варианта течения АГ во время беременности: 1) снижение АД до нормальных величин в I триместре и повышение АД после 20 недель отмечено у 40,4% пациенток, 2) сохранение повышенного АД на протяжении всей беременности – в 32,3% случаев, 3) стабилизация нормального АД в течение всего срока гестации – у 6,7% беременных, 4) колебания АД на протяжении беременности без определенной закономерности – у 20,6% женщин.

Ухудшение течения АГ во время беременности во многом зависело от степени риска АГ. Так, при III степени риска АГ стабилизация повышенного АД наблюдалась у 32,9% женщин, колебания АД без определенной закономерности – в 24,3%, а при IV степени риска данные варианты течения АГ отмечены в 65,4% и 7% соответственно.

Статистически значимого снижения АД на фоне проведения антигипертензивной терапии у пациенток с очень высоким риском АГ достичь не удалось (табл. 2).

ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ
ОСНОВНОЙ ГРУППЫ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

АД	Периоды	Риск АГ 1 (n=11)	Риск АГ 2 (n=48)	Риск АГ 3 (n=70)	Риск АГ 4 (n=29)
САД (мм рт. ст.)	До лечения	145,46 ± 1,42	153,65 ± 1,05	159,07 ± 1,6	187,76 ± 3,81
	После лечения	121,51 ± 5,68* P < 0,01	123,82 ± 1,77* P < 0,01	141,5 ± 2,64 * P < 0,01	175,35 ± 5,11 P > 0,05
ДАД (мм рт. ст.)	До лечения	88,18 ± 1,69	94,89 ± 0,94	99,86 ± 0,9	116,24 ± 2,95
	После лечения	77,27 ± 1,95 * P < 0,01	80,51 ± 1,37* P < 0,01	91,14 ± 1,49* P < 0,01	110,72 ± 3,18 P > 0,05

Примечание: * – различие статистически значимо по сравнению с исходной величиной

Прослеживается четкая тенденция нарастания частоты присоединения и тяжести гестоза с увеличением степени риска артериальной гипертензии. Так, если в группе низкого риска присоединение гестоза составило 64%, в основном, за счет гестоза лёгкой степени, то в группах среднего и высокого риска этот показатель составил 95,7% и 100% соответственно, преимущественно за счет тяжёлых форм гестоза. В целом, присоединение гестоза у беременных с АГ произошло в 70,9% случаев

На фоне ассоциированной патологии – АГ и ожирения, частота присоединения гестоза достигала 95,2%, что сопоставимо с данными исследования Ракуль-Заде Ю. Г. (1997), в котором отмечено 90,4% гестозов у беременных с аналогичными заболеваниями

С увеличением степени риска АГ растёт доля оперативного родоразрешения (табл. 3). В целом, в основной группе у 63,6% пациенток беременность была завершена оперативным путем

**УДЕЛЬНЫЙ ВЕС ОПЕРАТИВНОГО РОДРАЗРЕШЕНИЯ
У БЕРЕМЕННЫХ ОСНОВНОЙ ГРУППЫ (n = 158)**

Способ родо-разрешения	Риск АГ 1 (n=11)	Риск АГ 2 (n=48)	Риск АГ 3 (n=70)	Риск АГ 4 (n=29)
Роды	64%	56%*	31%**	–
Кесарево сечение	36%	44%*	69%**	100%***

Примечание:

- * – различие статистически значимо по сравнению с группой 1 риска АГ
- ** – различие статистически значимо по сравнению с группой 2 риска АГ
- *** – различие статистически значимо по сравнению с группой 3 риска АГ ($p < 0,05$)

Основными показаниями к операции «кесарево сечение» стали: сочетанный гестоз – в 36,2% случаев; анатомо-функциональная (или потенциальная) несостоятельность рубца на матке – в 29,8%; осложнения беременности, связанные с гестозом (нарастающая гипоксия плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода) – в 10,7% случаев.

Среди беременных с АГ наблюдался низкий уровень доношивания беременности – 66,4%, а в группе очень высокого риска этот показатель составили лишь 24%. Аналогичные показатели варьируют у различных авторов от 30% (Baldwin K.J., Kilby M.D., 2001) до 85% (Frid M., Grains S., 1996).

Исходы беременностей у наблюдавшихся пациенток были следующими: материнских потерь допущено не было, мертворожденные составили 20,8%, ранняя неонатальная смертность – 27,9%, перинатальная смертность – 48,8%, заболеваемость новорожденных – 639,3‰.

С целью подбора эффективной и безопасной терапии у беременных с АГ на фоне гестоза в III триместре беременности нами проведено сравнительное исследование антигипертензивного эффекта бетаксолола и мегилдопы. Пациентки с АГ были выделены в 2 группы по 40 человек в сроке гестации от 28 до

37 недель Первой группе пациенток был назначен бетаксолол (локрен, «Sanofi-Synthelabo», Франция) в дозе от 10 до 20 мг 1 раз в сутки в течение 3 недель. Во 2-ю группу вошли пациентки, принимавшие метилдопу в дозе 500–1000 мг 2–4 раза в сутки (допегит, «Egis», Венгрия). До начала лечения оценивался суточный профиль АД и состояния плода по КТГ. Через неделю терапии проводилось повторное СМАД, через 3 недели – повторная КТГ плода

До начала лечения у большей части пациенток (80%) наблюдалось недостаточное снижение АД в ночное время (тип «*non-dipper*»), которое, вероятно, является одним из проявлений гестоза. Нормальный суточный ритм АД (тип «*dipper*») выявлен у 4 женщин (16%), у одной пациентки имелись признаки ночной артериальной гипертензии (4%)

После трёх дней приёма бетаксолола в дозе 10 мг 1 раз в сутки в связи с отсутствием или недостаточным снижением АД (менее 10% от исходного) увеличение дозы препарата до 20 мг в сутки потребовалось у 24 (60%) пациенток. По завершении первой недели терапии отсутствие антигипертензивного эффекта от монотерапии отмечено у 8 (20%) беременных. Через три недели лечения снижение АД до целевого уровня произошло у 62,5% женщин, ещё у 17,5% – получен частичный гипотензивный эффект. Побочные эффекты препарата (брадикардия, слабость) отмечены у 2 (5%) пациенток

На фоне приёма бетаксолола отмечено значимое снижение средних значений САД и ДАД за сутки, в периоды бодрствования и сна. Так, среднесуточная величина САД уменьшились с $152,25 \pm 4,24$ мм рт. ст. до $133,12 \pm 3,44$ мм рт. ст., среднесуточный уровень ДАД – с $98,52 \pm 2,77$ мм рт. ст. до $81,02 \pm 2,51$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Достигнуто значимое снижение средних показателей САД и ДАД в дневное (с 7 до 23 часов) и ночное (с 23 до 7 часов) время, причем наибольшей динамике подвергся средний уровень ДАД в ночное время – уменьшение на 18,6%. На фоне лечения восстановился нормальный суточный индекс (СИ) у 8 пациенток из группы «*non-dipper*», одна пациентка с ночной гипертензией перешла в группу «*non-dipper*». Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение АД оставалось значимым в течение суток. Гипотонических эпизодов выявлено не было

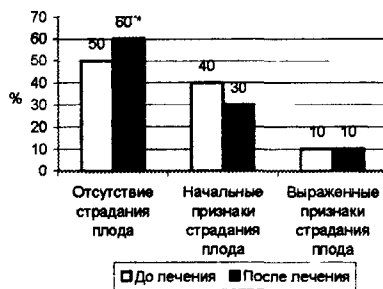
Вариабельность САД в дневное время, повышенная до лечения, была снижена в среднем на 34,5%, а вариабельность ДАД в ночное время – на 43,0% ($p < 0,05$) Отмечена тенденция снижения вариабельности САДн (на 10,1%) и ДАДн (на 2,9%) Лечение бетаксололом достоверно ($p < 0,05$) снизило величину утреннего подъема САД (на 33,2%) и скорость утреннего подъема ДАД (на 30,3%), однако, достичь нормальных величин последнего параметра не удалось.

Обращает на себя внимание исходно высокая ЧСС у беременных – 97,4 уд/мин, что характерно для проявления гестоза легкой и средней степени тяжести (Гурьева В.М., Логутова Л.С., 2003) Назначение бетаксолола снизило среднюю ЧСС за сутки и в дневное время, соответственно, на 10,4 и 22,7% ($p < 0,05$).

С целью динамического наблюдения за состоянием плода двукратно проводилась КТГ: до начала исследования и через 3 недели терапии бетаксололом (рис 1). Результаты исследования показали, что процент беременных с отсутствием страдания плода ($p < 0,05$) увеличился с 45 до 65, доля пациенток с начальными признаками страдания плода в основной группе уменьшилась от 35% до 25%, а количество женщин с выраженными признаками страдания плода сократилось вдвое. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение бетаксолола на фоне комплексной терапии гестоза позволяет улучшить состояние плода



На фоне терапии бетаксололом



На фоне терапии метилдопой

Рис. 1 Динамика состояния плода у пациенток с артериальной гипертензией на фоне терапии бетаксололом и метилдопой (по данным кардиотокографии), * – различие статистически значимо по сравнению с исходной величиной ($p < 0,05$).

Обследование пациенток, получавших метилдопу, показало, что через три дня терапии увеличение дозы до 1000 мг в сутки стало необходимым для 28 (70%) из них. Спустя неделю выбыли из исследования 10 (25%) беременных, так как в этой группе не отмечена динамика снижения АД. У оставшихся 30 пациенток через 3 недели терапии целевой уровень АД был достигнут у 18 человека (45%), частичный антигипертензивный эффект достигнут у 12 беременных, которые составили 30% от исходной группы. У 3 (7,5%) женщин отмечено проявление побочных эффектов, таких как слабость, сонливость, сухость во рту.

На фоне приема метилдопы также произошло снижение САД и ДАД, как в дневное, так и в ночное время, однако разница параметров до и после лечения была статистически не значима. Улучшились следующие показатели суточного профиля АД: исходно повышенная вариабельность САД в дневное время снизилась на 27,3%, индекс времени артериальной гипертензии был снижен для САД на 29,9% в дневное и на 37,8% – в ночное время, а для ДАД – на 29,1% и 38,8% соответственно ($p < 0,05$).

Восстановление нормального суточного ритма АД отмечено у 5 пациенток с типом «*non-dipper*». Значимо уменьшилась скорость утреннего подъема САД – на 22,3% и ЧСС в дневное время – на 11,7%.

В группе беременных, получавших метилдопу, динамика состояния плода была менее выражена (рис 1). Количество исследуемых с начальными признаками страдания плода сократилось с 40 до 30%, в связи с этим группа пациенток с отсутствием страдания плода увеличилась от 50 до 60%. В то же время, доля женщин с выраженными страданиями плода не изменилась.

Сопоставление результатов СМАД в двух группах исследуемых препаратов позволяет сделать вывод о преимуществе бетаксолола при лечении мягкой и умеренной АГ в III триместре беременности.

В основной группе установлено статистически значимо более выраженное снижение таких параметров как САД в ночное время – на 11,6%, суточное ДАД – на 12,7%, дневное и ночное ДАД, соответственно – на 12,7 и 17,0%. Также в большей степени ($p < 0,05$) снизилась нагрузка давлением: разница САД ночью

в исследуемых группах составила 30,2%, для ДАД в дневное и ночное время, соответственно – 44,8 и 43,9%.

Показатель величины утреннего подъема АД на фоне приема бетаксолола был ниже, чем при лечении метилдопой – 22,28 мм рт. ст. против 36,67 мм рт. ст. для САД, и 23,9 мм рт. ст. против 28,75 мм рт. ст. для ДАД.

В группе пациенток, принимавших бетаксолол, скорость утреннего подъема ДАД была менее выражена (на 28,1%) в сравнении с контрольной группой. Также значимые различия выявлены по ЧСС в дневное время – на 10,1% ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ эффективности применения метилдопы и бетаксолола у женщин с артериальной гипертензией 1 и 2 степени указывает на преимущество последнего при лечении сочетанного гестоза в III триместре беременности. Назначение метилдопы для лечения АГ в III триместре беременности оказало эффект лишь в 45% случаев, в основном, у пациенток с исходным АД не выше 160/90 мм рт. ст. Этот факт подтверждается и другими исследователями (Sibai В.М., 1997; Романец В.Н., 2002).

В связи с этим, назначение селективных β -адреноблокаторов, в частности, бетаксолола (локрена) в III триместре беременности для коррекции АД имеет свои преимущества. Бетаксолол проявил отчетливый антигипертензивный эффект у пациенток с артериальной гипертензией 1 и 2 степени. Применение бетаксолола в III триместре беременности не сопровождается ухудшением состояния плода, а его сочетание с комплексным лечением гестоза и фето-плацентарной недостаточности позволяет значительно улучшить его состояние.

Таким образом, предлагаемые нами лечебно-профилактические мероприятия во время беременности у женщин с АГ являются достаточно оптимальными, позволяют контролировать АД на протяжении периода гестации и улучшить прогноз для новорожденного.

ВЫВОДЫ

1. Современная антигипертензивная терапия беременных с артериальной гипертензией в 2003–2004 гг по сравнению с тактикой ведения этих пациенток в 1992–1993 гг (по данным ретроспективного анализа) позволяет более эффективно снижать и контролировать артериальное давление, уменьшить частоту и тяжесть гестоза, увеличить доношенность беременности, снизить перинатальные потери и заболеваемость новорожденных

2 В структуре факторов риска артериальной гипертензии у беременных наиболее часто выявляется отягощенный семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, а также сочетание трех факторов риска, таких как избыточная масса тела, низкая физическая активность и семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Установлены четыре варианта течения артериальной гипертензии во время беременности: снижение АД до нормальных величин в I триместре и повышение после 20 недель – у 40,4% пациенток; стабилизация нормального АД на протяжении беременности – у 6,7%; сохранение повышенного АД в течение всего срока гестации – в 32,3% случаев; колебания АД без четкой закономерности – у 20,6% женщин.

4 Артериальная гипертензия способствует развитию позднего гестоза В целом, гестоз диагностирован у 71% беременных с АГ С увеличением степени риска АГ нарастает частота и тяжесть гестоза У беременных с АГ низкого риска развитие гестоза легкой степени наблюдалось в 63,6%, тяжелой степени гестоза не отмечено В группе пациенток с высоким и очень высоким риском АГ присоединение гестоза произошло в 95,7 и 100% случаев соответственно, в основном, за счет его тяжелых форм

5 По данным суточного мониторирования артериального давления у беременных с АГ и гестозом в III триместре, наблюдается повышение степени «нагрузки давлением», увеличение вариабельности систолического и диастолического АД, недостаточное снижение АД в ночные часы, увеличение частоты сердечных сокращений в дневное время

6 Комплексная терапия беременных с артериальной гипертензией 1 и 2 степени в сочетании с гестозом легкой и средней степени с включением бетаксолола в III триместре беременности по сравнению с лечением метилдопой, обеспечивает более эффективное снижение АД, оказывает благоприятное влияние на состояние плода и хорошо переносится пациентками

7 Разработаны лечебно-профилактические мероприятия во время беременности у женщин с артериальной гипертензией, которые позволяют значительно улучшить исходы беременности, как для матери, так и для плода

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1 Целесообразно диагностировать артериальную гипертензию до беременности и в ее ранние сроки и, наряду с определением стадии гипертонической болезни, степени АГ, стратифицировать ее риск для определения тактики ведения беременности

2. Артериальная гипертензия у беременных 1, 2 и 3 групп риска поддается комплексной терапии, и беременность может быть пролонгирована. В связи с высоким риском для здоровья матери и неблагоприятным прогнозом для плода беременность для женщин с АГ очень высокого риска противопоказана

3 Проведение суточного мониторирования АД у беременных позволяет получить объективные данные об уровнях АД в дневное и ночное время, выявить степень «нагрузки давлением», вариабельность АД, степень его снижения в ночные часы, динамику ЧСС, а также оценить эффективность лечения

4. Антигипертензивная терапия у беременных с артериальной гипертензией должна быть непрерывной. В течение первых двух триместров беременности следует назначать метилдопу. Начиная с третьего триместра, в качестве альтернативной терапии, рекомендуется применять селективный β -адреноблокатор пролонгированного действия бетаксолол в начальной дозе 10 мг/сут, с повышением ее при необходимости до 20 мг/сут.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1 Гипертоническая болезнь и беременность: критерии риска./ Хамадянов УР, Загидуллин ШЗ, Даминова Л.А. и др.// Материалы 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза – Москва. – 2004 – С.271–272

2. Даминова, Л.А. Применение бетаксолола у беременных с хронической артериальной гипертензией в III триместре./ Даминова Л А // Здравоохранение Башкортостана, Уфа – 2004 – специальный выпуск № 2 – С 57

3 Даминова, Л А Сравнение эффективности метопролола и атенолола в лечении гипертонической болезни у беременных./Даминова Л А.// Здравоохранение Башкортостана, Уфа – 2004 – специальный выпуск № 2 – С. 58.

4 Даминова, Л А Особенности течения гипертонической болезни во время беременности / Даминова Л.А // Материалы Республиканской итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых РБ «Вопросы теоретической и практической медицины». – Уфа – 2003 – С 130

5 Даминова, Л А Терапевтическая тактика у пациенток с гипертонической болезнью при беременности./ Даминова Л.А.// Материалы Республиканской научной конференции молодых ученых «Медицинская Наука – 2004». – Уфа – 2004 – С. 60

6 Даминова, Л.А. Анализ исхода беременности у пациенток с гипертонической болезнью / Даминова Л А // Материалы Республиканской итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых РБ «Вопросы теоретической и практической медицины». – Уфа. – 2005. – С. 112.

7. Даминова, Л А Влияние бетаксолола на состояние плода у беременных с гипертонической болезнью / Даминова Л А // Материалы Республиканской научной конференции молодых ученых «Медицинская Наука – 2005» – Уфа – 2005. – С. 41

8 Даминова, Л А Динамика суточного профиля артериального давления у беременных с гипертонической болезнью под влиянием бетаксолола./ Даминова Л А // Материалы Республиканской научной конференции молодых ученых «Медицинская Наука – 2005». – Уфа. – 2005 – С 42

ДАМИНОВА ЛЯЙСАН АЛЬФРЕДОВНА

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ВО
ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ГЕСТАЦИОННЫЙ
ПРОЦЕСС И РАЗВИТИЕ ПЛОДА**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Издательская лицензия № 06788 от 01.11.2001 г.
ООО «Издательство «Здравоохранение Башкортостана»
450077, РБ, г. Уфа, ул. Ленина, 3, тел/факс (3472) 22-73-50.

Подписано в печать 17.10.2005 г.
Формат 60×84/16. Гарнитура Times New Roman
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100. Заказ № 223

Из фондов Российской национальной библиотеки

№ 20182

РНБ Русский фонд

2006-4

22830

Из фондов Российской национальной библиотеки