

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Недосейкина М.С., Мельников А.А., Голубова Д.А., Карамышев А.М.

*УО «Гомельский государственный медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП, кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом анестезиологии и реаниматологии, г. Гомель*

**Ключевые слова:** беременность, преэклампсия, гемодинамика.

**Резюме:** в исследовании изучена эффективность антигипертензивной терапии у 32 беременных с тяжелой преэклампсией. Использование комбинации метилдопа и метопролола приводило к значимому изменению и стабилизации показателей гемодинамики. Это позволило пролонгировать беременность для адекватной предоперационной подготовки.

**Resume:** the efficiency of antihypertensive therapy was studied in 32 pregnant women with severe preeclampsia. The use of a combination of methyldopa and metoprolol led to the significant change and stabilization of hemodynamic parameters. This is prolonged the pregnancy for adequate preoperative preparation.

**Актуальность.** Особенностью патогенеза тяжелой преэклампсии (ПЭ) является генерализованный артериолоспазм, нарушения проницаемости сосудов, гиперкоагуляция и парадоксальное сочетание гиповолемии с задержкой воды в интерстиции, приводящие впоследствии к уменьшению насосной функции сердца [4]. Лечение тяжелой ПЭ направлено на обеспечение стабильной гемодинамики и является этапом предоперационной подготовки, при которой следует учитывать разносторонний характер нарушений гомеостаза. Лекарственным средством первой линии антигипертензивной терапии является агонист центральных  $\alpha_2$ -адренорецепторов метилдопа в совокупности с проведением магниальной терапии [1, 2]. Описана методика подбора схемы антигипертензивной терапии в зависимости от типа гемодинамики: при гиперкинетическом типе рекомендовано назначение  $\beta_1$ -адреноблокаторов, при эукинетическом – метилдопа, а при гипокинетическом, который выявлен у большинства пациенток с ПЭ, обосновано комбинация метилдопа с блокатором кальциевых каналов нифедипином [5]. В литературе широко обсуждается применение  $\beta_1$ -адреноблокаторов при гипокинетическом типе гемодинамики у беременных с ПЭ, учитывая их механизм действия за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде и улучшения переносимости им гипоксии, антиаритмического действия и улучшения функций сердечной мышцы за счет удлинения диастолического наполнения, уменьшения объема левого желудочка и повышения его сократимости, а также антитромботического действия [1, 2, 3].

**Цель:** изучить эффективность различных схем антигипертензивной терапии у беременных с тяжелой ПЭ.

**Материал и методы исследования.** Исследование проведено на базе родового отделения учреждения «Гомельская областная клиническая больница». Проспективно обследовано 32 пациентки с тяжелой ПЭ в возрасте от 26 до 43 лет. Все беременные были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. На основании анализа проведенного лечения выделены две схемы, что

позволило разделить обследуемых на две группы для оценки эффективности антигипертензивной терапии. В состав первой группы вошли 15 беременных, которым лечение проведено по схеме, включавшей транквилизатор диазепам, метилдопа, серноокислую магнезию. Вторая группа состояла из 17 пациенток, которым к вышеперечисленным лекарственным средствам добавлен  $\beta$ 1-адреноблокатор метопролол. Схемы лечения выбирались эмпирически. Противопоказаний для применения лекарственных средств группы  $\beta$ 1-адреноблокаторов не выявлено у пациенток обеих групп. В одинаковом проценте случаев в обеих группах был применен клонидин.

У всех женщин изучены следующие критерии: масса тела, рост, систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС). Остальные показатели гемодинамики были рассчитаны на основании математических формул [4]. На основании величин САД и ДАД рассчитаны значения среднего артериального давления (срАД) и пульсового давления (ПД) по формулам 1 и 2.

$$\text{срАД} = \frac{2\text{ДАД} + \text{САД}}{3} \quad (1)$$

$$\text{ПД} = \text{САД} - \text{ДАД} \quad (2)$$

Рост и масса тела использованы для расчета площади поверхности тела (ППТ), параметра необходимого для вычисления других гемодинамических показателей (формула 3).

$$\text{ППТ} = \sqrt[2]{\frac{\text{рост} \times \text{масса тела}}{3600}} \quad (3)$$

Ударный объем (УО) представляет собой величину, характеризующую объем крови, изгнанный во время систолы из желудочков (формула 4). В норме у взрослого человека равен 55-90 мл.

$$\text{УО} = 113,3 - (0,58 \times \text{ПД}) - (0,29 \times \text{ДАД}) - 9,4 \times \frac{\text{рост}}{\text{масса тела}} \quad (4)$$

Минутный объем сердца (МОС) является показателем насосной функции сердца и равен объему крови, изгоняемой сердцем за одно сердечное сокращение (формула 5). Нормальные значения равны 4-6 л.

$$\text{МОС} = \text{ЧСС} \times \text{УО} \quad (5)$$

Сердечный индекс (СИ) также является показателем насосной функции сердца и представляет собой отношение МОС к ППТ (формула 6). В норме равен 2-4 л/мин/м<sup>2</sup>. Его значения указывают на тип гемодинамики: гипер-, нормо- и гипокинетический типы.

СИ = МОС/ППТ

(6)

Общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) – суммарное сопротивление сосудов току крови вследствие вязкости крови, трения о стенки сосуда и вихревых движений (формула 7). Нормальные значения составляют 900-1400 дин×см<sup>-5</sup>×с<sup>-1</sup>.

$$\text{ОПСС} = \frac{\text{срАД}}{\text{МОС}} \times 1332 \times 60 \quad (7)$$

У всех беременных оценка показателей гемодинамики проведена при поступлении пациентки и через два часа после начатого лечения. В течение этого времени состояние двух пациенток первой группы прогрессивно ухудшалось, вследствие чего им было выполнено экстренное оперативное родоразрешение. У всех остальных беременных дальнейшая оценка параметров проводилась каждые два часа до родоразрешения.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ MedCalc 10.2.0.0 («MariaKerke», Бельгия) и STATISTICA for Windows 6.0 («Stat-Soft», США). Для описания признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, применяли следующие критерии – медиана (Me), 25 и 75 процентиля (25-75%). Данные представлены Me (25; 75). Парное межгрупповое сравнение признаков, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали по критерию Манна-Уитни (U). Для сравнения двух зависимых групп использовался критерий Вилкоксона (T). Различия считали статистически значимыми при p≤0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Все исследуемые параметры выходили за пределы референтных значений и характеризовали тип гемодинамики как гипокинетический. Исходные гемодинамические показатели при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии у беременных представлены в таблице 1. Пациентки на этом этапе были разделены в зависимости от схемы антигипертензивной терапии.

**Табл. 1.** Исходные параметры гемодинамики у беременных с тяжелой ПЭ, получивших впоследствии различные схемы терапии, Me (25; 75)

Параметр	Первая группа (N=15)	Вторая группа (N=17)	Уровень статистической значимости
САД, мм рт. ст.	155 (141;165)	165 (156; 172)	U=72, p=0,04
ДАД, мм рт. ст.	100 (90; 104)	105 (97; 110)	U=78, p=0,06
срАД, мм рт. ст.	113 (109; 125)	120 (117; 130)	U=77, p=0,05
ПД, мм рт. ст.	60 (50; 64)	60 (50; 74)	U=100, p=0,06
ЧСС, уд/мин	93 (65; 98)	74 (69; 92)	U=110, p=0,5
УО, мл	34 (28; 41)	25 (19; 31)	U=57, p=0,008
МОС, мл/мин	2684 (2224; 3430)	1976 (1497; 2432)	U=52, p=0,3
СИ, мл/мин/м <sup>2</sup>	1307 (1078; 1708)	1092 (897; 1285)	U=67, p=0,02
ОПСС, дин×см <sup>-5</sup> ×с <sup>-1</sup>	3365 (2660; 4274)	4570 (4162; 6399)	U=52, p=0,004

На фоне проводимой терапии показатели гемодинамики в первой группе без применения метопролола изменялись незначительно. Значимым было снижение ДАД до 90 (85; 95) мм рт.ст. по сравнению с 100 (90; 104) мм рт.ст. при поступлении ( $T=24, p=0,041$ ).

При применении метопролола достигнуты значимые изменения гемодинамических параметров в сторону компенсации показателей и стабилизации состояния пациенток (таблица 2).

**Табл. 2.** Гемодинамические показатели беременных второй группы до начала лечения и после использования схемы терапии, включавшей метопролол, Ме (25;75)

Параметр	До начала лечения	Через два часа от начала терапии	Уровень статистической значимости
САД, мм рт. ст.	165 (156; 172)	148 (140; 153)	$T=3, p<0,0001$
ДАД, мм рт. ст.	105 (97; 110)	89 (82; 97)	$T=4, p<0,0001$
срАД, мм рт. ст.	120 (117; 130)	107 (101; 116)	$T=17, p=0,003$
ПД, мм рт. ст.	60 (50; 74)	60 (54; 63)	$T=31, p=0,1$
ЧСС, уд/мин	74 (69; 92)	73 (56; 77)	$T=75, p=0,9$
УО, мл	25 (19; 31)	32 (29; 35)	$T=2, p<0,0001$
МОС, мл/мин	1976 (1497; 2432)	2176 (1949; 2628)	$T=46, p=0,1$
СИ, мл/мин/м <sup>2</sup>	1092 (897; 1285)	1277 (861; 1470)	$T=46, p=0,1$
ОПСС, дин×см <sup>-5</sup> ×с <sup>-1</sup>	4570 (4162; 6399)	3886 (3166; 4884)	$T=37, p=0,06$

В группе беременных, где в комплексном лечении ПЭ применяли метопролол, на протяжении всего периода наблюдения показатели гемодинамики оставались стабильными, что позволило провести адекватную предоперационную подготовку.

В первой группе в через два часа от начала терапии 4 пациенткам к схеме лечения добавлен метопролол. По сравнению с остальными женщинами первой группы у них произошло снижение САД и ДАД, повышение УО, СИ и снижении ОПСС. Тем не менее, по исходным параметрам гемодинамики (СИ и УО, равные значениям первого и второго квартилей показателей второй группы, и ОПСС, равное значениям выше медианы показателя второй группы) терапевтический диапазон применения лекарственных средств группы  $\beta$ 1-адреноблокаторов выявлен у 8 (53%;  $N=15$ ) беременных первой группы.

**Выводы:** наиболее эффективной схемой антигипертензивной терапии у пациенток с тяжелой ПЭ является сочетание агонистов центральных  $\alpha$ 1-адренорецепторов и кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов, которая позволяет улучшить и стабилизировать показатели гемодинамики и провести полноценную предоперационную подготовку. Основными критериями назначения данной схемы является низкие показатели СИ, УО и МОС и высокие значения ОПСС.

#### Литература

1. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy / L. A. Magee, A. Pels, M. Helewa, E. Rey, P. von Dadelszen // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. – 2014. – Vol. 4. – P. 105-145.

2. Easterling T.R. Pharmacological management of hypertension in pregnancy / T.R. Easterling // Semin. Perinatol. – 2014. – Vol. 38 (8). – P. 487-495.

3. IMPROVED Consortium. Pre-eclampsia Diagnosis and Treatment Options: A Review of Published Economic Assessments / N. Zakiyah, M. J. Postma, P. N. Baker, A. D. van Asselt // Pharmacoeconomics. – 2015. – Vol. 33(10). – P. 1069 -1082.

4. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. В т. 9. Т. 3 Акушерство глазами анестезиолога / А.П. Зильбер, Е.М. Шифман. – Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1997. – 397 с.

5. Лахно И.В. Значение симпатовагального баланса как биофизического маркера преэклампсии / И.В. Лахно // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 3 (74). – С. 126-130.

Репозиторий БГМУ