

*В. Р. Николаевский, Д. А. Климец*  
**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОПРОЛОЛА  
ТАРТРАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У  
БЕРЕМЕННЫХ**

*Научные руководители: чл.-кор. нац. акад. наук Беларуси, д-р мед. наук,  
проф. Л. М. Лобанок, врач Р. В. Николаевский*

*Кафедра нормальной физиологии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

***Резюме.** По многим причинам проведение клинических исследований лекарственных средств (ЛС) у беременных ограничено. Поэтому врачи часто вынуждены использовать малоэффективные ЛС, не всегда снижающие риск развития осложнений артериальной гипертензии до безопасных значений. Одним из таких препаратов является метопролола тартрат. В работе проведен анализ антигипертензивной эффективности данного медикамента.*

***Ключевые слова:** метопролол, тартрат, гипертензия, беременность, эффективность.*

***Abstracts.** Nowadays clinical trials of drugs in pregnant women are limited for many reasons. Therefore, doctors often use ineffective drugs, which do not always reduce the risk of hypertension complications to safe values. One of such drugs is metoprolol tartrate. This paper gives the results of the metoprolol tartrate antihypertensive efficacy in pregnant women analysis.*

***Keywords:** metoprolol, tartrate, hypertension, pregnancy, efficiency.*

**Актуальность.** Обусловлена недостаточной изученностью  $\beta$ -адреноблокаторов как лекарственных препаратов против артериальной гипертензии (АГ) у беременных. В частности, метопролола тартрата.

**Цель:** проанализировать метопролола тартрат на безопасность при терапии гипертензивных состояний у беременных.

**Задачи:**

1. Систематизировать различные формы АГ у беременных и охарактеризовать физиологические гемодинамические сдвиги во время гестации.

2. На основе анализа полученных данных рассмотреть эффективность метопролола тартрата при лечении различных форм АГ у пациенток.

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели была проанализирована информация из литературных источников, а также обработаны данные, предоставленные кабинетом медицинской статистики филиала «Родильный дом» УЗ «Кобринская центральная районная больница», об 1880 родах, проведенных с января по декабрь 2015 года. За основу главных показателей состояния плода и беременной были приняты данные кардиотокографии и ультразвуковой диагностики.

**Результаты и их обсуждение.** Согласно информации из многочисленных источников, критерием АГ у беременных является уровень систолического АД  $> 140$  мм рт.ст. и/или диастолического АД  $> 90$  мм рт.ст. [1].

Принятая в большинстве стран мира классификация включает следующие формы АГ в период беременности:

1. **Хроническая АГ** (диагностируется до наступления беременности или до 20-й нед. ее развития). В эту группу входят такие состояния, как:

- гипертоническая болезнь (хронически протекающее заболевание, основным и обязательным проявлением которого является синдром АГ, не связанный с наличием других заболеваний);
- вторичная (симптоматическая) АГ.

2. **Гестационная АГ** (повышение уровня АД, впервые зафиксированное после 20-й нед. беременности и не сопровождающееся протеинурией).

3. **Преэклампсия/эклампсия:**

- преэклампсия (ПЭ) - специфичный для беременности синдром, который возникает после 20-й нед. гестации, определяется по наличию АГ и протеинурии (больше 300 мг белка в суточной моче);
- эклампсия (диагностируют в случае возникновения у женщин с ПЭ судорог).

4. **Преэклампсия/эклампсия на фоне хронической АГ** [3, 4, 5, 6, 8].

Проанализировав данные из литературных источников, мы определили, что основными причинами, приводящими к физиологическому повышению АД, являются:

- ❖ возрастание объема циркулирующей крови (ОЦК);
- ❖ повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС),

часто наблюдающееся к концу гестации;

- ❖ прогрессирующее на протяжении всего периода вынашивания плода увеличение работы сердца [2].

Увеличение ОЦК, которое достигает максимума к 29-36 нед., идет преимущественно за счет увеличения объема плазмы и постоянно нарастающей, но с меньшей скоростью, концентрации эритроцитов. В результате возникает состояние гемодилуции, часто дополняющееся снижением концентрации гемоглобина в эритроцитах.

Вслед за возрастанием ОЦК увеличивается значение сердечного выброса (СВ), максимальное приращение которого составляет 30-45% от величины СВ до беременности. При этом в первой половине гестации увеличение СВ в основном обусловлено нарастанием значения ударного объема (УО), далее основную роль берет на себя увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). В родах СВ, в большей степени благодаря увеличению ударного объема (УО), возрастает еще на 10-12%, а у женщин, испытывающих боль или беспокойство – на 40%. В итоге, после вагинального родоразрешения СВ может быть повышен на 60-80%.

В качестве компенсации возрастанию СВ к середине гестации значительно уменьшается (на 20-30%) значение ОПСС. К 21-24 нед. оно полностью уравнивает повышение СВ, в то время как к 40-й нед. ОПСС приближается к норме, повышая при этом системное АД. Таким образом, в период беременности системное АД изменяется в сторону увеличения из-за физиологического дисбаланса в уровнях СВ и ОПСС.

Как указывалось выше, по этическим причинам проведение рандомизированных клинических исследований ЛС у беременных ограничено. Поэтому, в силу недостаточной изученности ряда лекарственных препаратов, ни одно из антигипертензивных ЛС, не является абсолютно безопасным на ранней стадии беременности.

Одним из таких препаратов является метопролола тартрат - кардиоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор, не обладающий внутренней симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующими свойствами [7]. Препарат обладает антигипертензивным, антиангинальным и антиаритмическим эффектом.

Механизм действия его можно описать следующим образом.

Медикамент блокирует преимущественно  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, что в итоге уменьшает стимулированное катехоламинами действие  $G_s$  белка, связанного с этими рецепторами, на аденилатциклазу. Снижение активности фермента приводит к уменьшению синтеза цАМФ, что тормозит активацию цАМФ-зависимых протеинкиназ, фосфорилирование мембранных кальциевых каналов и уменьшает поступление  $Ca^{2+}$  в кардиомиоциты. В итоге снижается внутриклеточный ток кальция. Из этого следует, что данный препарат оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действия.

Острое гипотензивное действие обусловлено уменьшением СВ.

Стабильный антигипертензивный эффект развивается в течение 2-3 нед. и обусловлен снижением синтеза ренина почками, что тормозит превращение ангиотензиногена в ангиотензин I. Как следствие, ингибируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и уменьшаются периферические симпатические влияния (так как метопролол восстанавливает чувствительность барорецепторов дуги аорты, не происходит усиления их активности в ответ на снижение АД).

Антиангинальный эффект определяется снижением потребности миокарда в кислороде в результате уменьшения ЧСС (увеличение времени диастолы и улучшение перфузии сердечной мышцы) и сократимости, а также снижением чувствительности миокарда к воздействию симпатической иннервации.

Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, АГ), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма и замедлением как AV-проводимости (преимущественно в антеградном направлении через AV-узел), так и по дополнительным путям.

При применении в дозах, превышающих 100 мг/сут, оказывает блокирующий эффект на оба типа  $\beta$ -адренорецепторов.

Метопролола тартрат, как и большая часть антигипертензивных препаратов, применяемых для лечения АГ у беременных, относится к категории «С», согласно Международной классификации лекарственных препаратов по степени риска для плода (FDA, США), что допускает его назначение в том случае, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода.

Проанализировав литературные данные, мы нашли доказательства того, что исследуемый препарат в некоторых случаях являлся причиной уменьшения плацентарного веса, задержки внутриутробного роста плода (при использовании его в дозах, превышающих 200 мг/сут) и даже вызывал пороки развития (при применении в первом триместре). В литературе описана также высокая способность препарата к накоплению его в грудном молоке. При этом концентрация метопролола в нем бывает в 3,5 раза выше, чем в плазме матери [9].

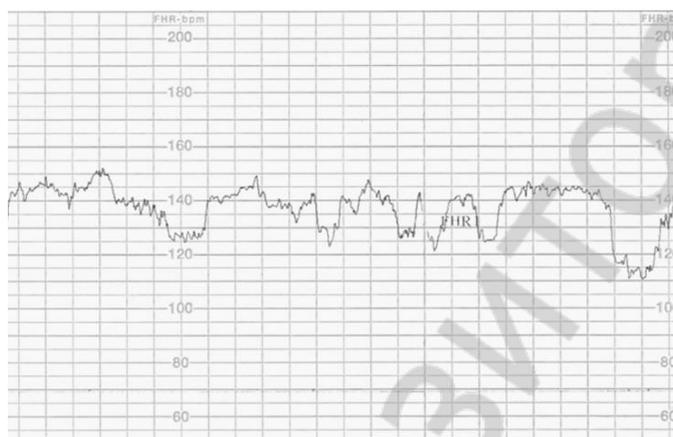
При анализе данных кабинета медицинской статистики филиала «Родильный дом» УЗ «Кобринская центральная районная больница» мы получили следующие результаты.

Из 1880 родивших женщин 177 (9,4%) ставился диагноз «артериальная гипертензия». Из 177 случаев в 145 (82%) была выявлена гестационная гипертензия, в 25 (14%) – хроническая АГ, в 5 (3%) – преэклампсия (ПЭ), в 2 (1%) – ПЭ на фоне хронической АГ. Из 177 случаев в 85 (48%) пациенткам назначался в качестве монотерапии метопролола тартрат в форме таблеток в дозах от 100 до 200 мг/сут, в зависимости от тяжести патологии и срока беременности.

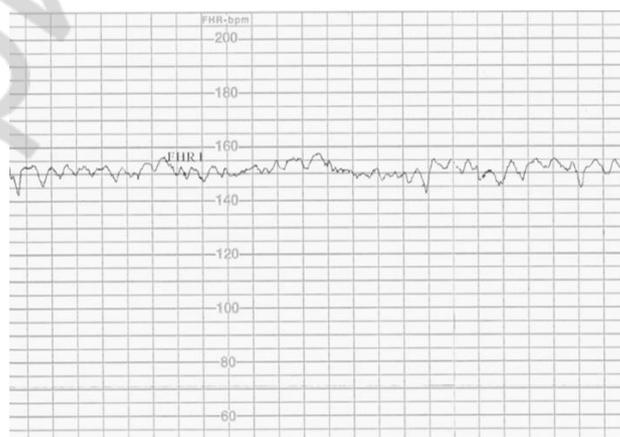
В 82 случаях (96,5%), включавших пациенток с гестационной и хронической формой артериальной гипертензии, применение метопролола дало положительные результаты и родоразрешение прошло успешно, в срок.

Но в 3-х случаях (3,5%), включавших 2 пациентки с ПЭ на фоне хронической АГ и 1 пациентку с ПЭ, начальная монотерапия метопролола тартратом в дозах, доходивших до 200 мг/сут, была вынужденно прекращена при появлении признаков тяжелых форм гестоза. В этих случаях врачи перешли на комбинированную терапию антагонистами кальция в совокупности с  $\alpha_2$ -адреномиметиками, так как метопролол оказался недостаточно эффективным. В результате, в связи с зарегистрированной выраженной гипоксией плода, было решено провести кесарево сечение. Врач – педиатр-неонатолог оценил состояние плода по шкале Апгар в 5-5 (в случае с поставленной ПЭ у беременной) и дважды в 5-6 баллов (2 случая с ПЭ на фоне хронической АГ).

Ниже представлены кардиотокограммы, записанные с помощью фетальных мониторов Oxford Instruments® Sonicaid Team Duo в утренние часы на протяжении 60 мин в положении беременной лежа на левом боку (рис. 1, 2). На первой кардиотокограмме записанной на 39 нед. (рис. 1), на кривой, отражающей частоту сердечных сокращений плода наблюдаются множественные децелерации. Их возникновение может быть связано с прямым действием гипоксии на водитель ритма сердца плода. На второй кардиотокограмме, записанной на 36 нед. (рис. 2), наблюдается отсутствие акселераций, что связано с хронической гипоксией плода.



**Рисунок 1** – КТГ плода пациентки с преэклампсией



**Рисунок 2** – КТГ плода пациентки с ПЭ на фоне хронической АГ

### **Выводы:**

1. Применение лекарственного препарата метопролола тартрата в качестве монотерапии при появлении у беременных симптомов преэклампсии и преэклампсии на фоне хронической АГ, не является эффективным.
2. Назначаемая доза этого медикамента не должна превышать 200 мг/сут.
3. Препарат не следует применять в I триместре беременности.

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что применение ЛС метопролола тартрата не является абсолютно безопасным как для плода, так и для матери, что обусловлено высокой трансплацентарной

проницаемостью препарата, активным накоплением его в грудном молоке и недостаточной эффективностью при осложнениях АГ.

*V. R. Nikolayevski, D. A. Klimec*

**ANTIHYPERTENSIVE EFFICACY OF METOPROLOL TARTRATE USING IN  
THE TREATMENT OF HYPERTENSION IN PREGNANT WOMEN**

*Tutors: Professor L. M. Lobanok, MD, PhD,*

*Dr. R. V. Nikolayevski, MD*

*Department of Normal Physiology,*

*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus,*

**Литература**

1. Зильбер, А.П. Акушерство глазами анестезиолога / А.П. Зильбер, Е.М. Шифман. – Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1997. – 397 с. – (Этюды критической медицины Т.3).
2. Ходжаева, М.Б. Коррекция нарушений маточно-плодовой гемодинамики у беременных с гестозом / М.Б. Ходжаева, Н.А. Шорина // Педиатрия. – 2003. – Спецвып. – С. 27-28.
3. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). (Review). *Hypertens pregnancy* 2001;20(1):9-14.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252.
5. Mancia G, Backer G, Dominiczak A. et al./ 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)// *European Heart Journal* 2007 28(12):1462-1536.
6. Mugo M., Govindarajan G., Kurukulasuriya L.R. et al. / Hypertension in pregnancy. // *Curr. Hypertens.* 2005, Rep. 7: 348-354].
7. P, Clissold SP, Brogden RN. Metoprolol: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in hypertension, ischaemic heart disease and related cardiovascular disorders. *Drugs* 1986;31(5):376–429.
8. Report of the National High Blood Pressure Education program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:181–192.
9. Sandstrom B, Regardh CG. Metoprolol excretion into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1980;9:518–9.