

Место бисопролола в лечении артериальной гипертензии у беременных

Р. И. Стрюк, д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета, декан лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России

Bisoprolol in treatment of arterial hypertension in pregnant women

R. I. Stryuk

Moscow State Medical and Stomatological University n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

У беременных с различными клиническими вариантами артериальной гипертензии препаратами выбора со второго триместра беременности могут быть высокоселективные бета-адреноблокаторы. Препараты этой группы по классификации безопасности пищевых продуктов и лекарственных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств США (US Food and Drug Administration, FDA) относятся к категории C. Их назначение отвечает принципу «риск — польза». Одним из высокоэффективных и безопасных препаратов этой группы является бисопролол. Вместе с тем для раннего выявления возможного отрицательного воздействия бета-адреноблокаторов на плод (новорожденного), вероятность возникновения которого крайне низка, целесообразно мониторировать жизненно важные функции плода (новорожденного), уровень гликемии.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, бисопролол, беременность, артериальная гипертензия, безопасность плода.

Summary

In pregnant women with different clinical options for arterial hypertension, highly selective beta-blockers may be the drugs of choice from the second trimester of pregnancy. The drugs of this group according to the FDA (US Food and Drug Administration) are classified as category C. Their purpose corresponds to the principle of risks and benefits. One of the highly effective and safe drugs in this group is bisoprolol. However, for early detection of the possible negative effects of beta-blockers on the fetus (a newborn), the probability of occurrence of which is extremely low, it is advisable to monitor the vital functions of the fetus (a newborn), the level of glycemia.

Key words: beta-blockers, bisoprolol, pregnancy, arterial hypertension, fetal safety.

Артериальная гипертензия (АГ) у беременных является одной из важнейших социально-медицинских проблем не только в связи с ее высокой распространенностью, но и со значительной частотой осложнений со стороны матери и плода. Результаты анализа обсервационного наблюдательного исследования — регистр беременных БЕРЕГ, проведенного в одном из крупных перинатальных центров центрального региона России, показали, что различные клинические варианты АГ, включая гипертоническую болезнь, диагностированную до беременности (хроническая АГ — ХАГ), преэклампсию (ПЭ) и гестационную АГ, встречались в 14% случаев, что сопоставимо с данными из Западной Европы [1, 2]. Мероприятия, проводимые на государственном уровне, в частности строительство сети перинатальных центров и формирование трехуровневой системы охраны материнства и детства, совершенствование системы ведения бере-

менных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в том числе с АГ на этапах прегравидарной подготовки, в течение гестации, в родах и послеродовом периоде, способствовали значительному снижению заболеваемости гипертоническими нарушениями, частота которых, по данным Росстата, в 2017 году в Российской Федерации составила 8,11% среди закончивших беременность, что в 2,6 раза меньше по сравнению с показателями 2013 года (21,4%) [3].

Важную роль в снижении фатальных осложнений, материнской, фетальной и неонатальной смертности отводят адекватной антигипертензивной терапии (АГТ), хотя ее польза и риск у пациенток с легкой и умеренной АГ (систолическое АД 140–169 мм рт. ст. и диастолическое АД 90–109 мм рт. ст.) продолжают дискутироваться. Однако выводы, полученные на основании данных мета-анализов, продемонстрировали целесообразность назначения

АГТ беременным с АГ прежде всего для профилактики развития тяжелой АГ. Так, анализ эффективности АГТ у беременных с легкой и умеренной АГ (всего 46 исследований, 4282 женщины) и 28 исследований (3200 женщин) показал, что назначение одного или более АГП приводило к снижению в два раза риска развития тяжелой АГ (19 исследований, 2409 женщин; относительный риск [OR] = 0,50; 95 %-ный доверительный интервал [ДИ]: от 0,41 до 0,61; различия рисков [PP] = –0,10 [от –0,12 до –0,07]) [4]. В мета-анализе 2018 года оценивались исходы для матери и плода в 63 рандомизированных исследованиях, в которых пациентки с легкой и средней степенью тяжести АГ во время беременности получали АГТ, в сравнении с аналогичными пациентками без лечения. Использование АГТ привело к снижению частоты развития тяжелой АГ на 40–60% и уменьшило потребность в дополнительных АГП на 40–65%. Авторы данного

мета-анализа сделали вывод, что в то же время АГТ не привела к значительному снижению уровня фетальной и неонатальной смертности, числа случаев преждевременных родов, развития ПЭ или отслойки плаценты [5]. Аналогичные данные были получены в другом мета-анализе (15 исследований), в котором оценивали эффективность АГТ в сравнении с плацебо или с отсутствием терапии у беременных с ХАГ. Исследователи продемонстрировали, что АГТ снизила частоту возникновения тяжелой АГ (ОР = 0,33; 95 % ДИ: 0,19–0,56), но частота развития ПЭ, масса тела новорожденного, мертворождение (или неонатальная смертность) и недоношенность в этих группах не различались [6].

В настоящее время общепризнано и отражено в рекомендациях по лечению АГ у беременных, что АГТ следует назначать беременным с ХАГ при АД выше 150 / 95 мм рт. ст. при отсутствии поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний, при ХАГ с поражением органов-мишеней и (или) ассоциированными клиническими состояниями, ПЭ и ГАГ — при АД более 140 / 90 мм рт. ст. [7]. Выбор лекарственного препарата у этой категории пациенток требует взвешенного подхода не только в оценке уровня АД, но и оценке его безопасности для плода. Среди широкого спектра АГП у беременных с АГ, согласно критериям FDA, рекомендовано применение только тех лекарственных средств, у которых либо отсутствуют данные по наличию неблагоприятных эффектов на плод (категория В), либо ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный его риск для плода (у животных выявлены побочные эффекты, но у людей исследований недостаточно) — категория С [8]. К категории С, в частности, относятся высокоселективные бета-адреноблокаторы (БАБ), преимущественно воздействующие на β_1 -адренорецепторы сердца и в меньшей степени на β_2 -адренорецепторы сосудов. Селективность БАБ и степень

их влияния на рецепторы сосудов имеют важное клиническое значение. Так, степень кардиоселективности (влияние на β_2 - и β_1 -адренорецепторы) у атенолола равна 1 : 35, у метопролола — 1 : 20, у бисопролола — 1 : 75, в то время как у неселективного пропранолола индекс кардиоселективности равен 1 : 1,8. Известно, что катехоламины могут оказывать как сосудосуживающее (через α -адренорецепторы), так и сосудорасширяющее (через β_2 -адренорецепторы) воздействие на периферические артерии. В условиях, когда β_2 -адренорецепторы заблокированы, облегчается вазоконстрикторный эффект катехоламинов, опосредуемый через α -адренорецепторы. Блокируя β_1 -адренорецепторы сердца, уменьшая стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, БАБ снижают внутриклеточный ток ионов кальция, урежают частоту сердечных сокращений, угнетают проводимость, снижают сократимость миокарда. Таким образом, чем меньше кардиоселективность БАБ, тем в большей степени заблокированы β_2 -адренорецепторы, и тем более выражен вазоконстрикторный эффект, что проявляется повышением периферического сосудистого сопротивления, в том числе в системе «мать — плацента — плод». С повышением периферического сосудистого сопротивления связывают не только неблагоприятные метаболические эффекты БАБ, но и возможность индукции преждевременной родовой деятельности, снижение массы тела новорожденного, в связи с этим БАБ рекомендуют назначать со второго триместра беременности и мониторировать состояние плода и новорожденного с целью ранней диагностики брадикардии, гипогликемии, апноэ и метаболических расстройств, частота которых низкая и, как считают исследователи, характерна только для низкоселективного атенолола и неселективного пропранолола. Вместе с тем результаты мета-анализа клинических исследований по применению БАБ у беременных с АГ позволили сделать вывод, что задержка развития плода обусловлена не эффектом

БАБ, а чрезмерным снижением АД в результате гипотензивной терапии любым препаратом [9]. В последнее время появились сообщения, позволяющие рассматривать возможность применения высокоселективных БАБ в случае неэффективности или непереносимости метилдопы (категория В) беременным с АГ с первого триместра беременности. В систематическом обзоре 13 популяционных исследований «случай — контроль» или когортных исследований, посвященных риску рождения детей с врожденными пороками развития (ВПР), связанными с воздействием перорального БАБ в первом триместре, по сравнению с отсутствием его воздействия, не было общего увеличения основных ВПР (ОШ = 0,90; 95 % ДИ: 0,91–1,10), но наблюдались ассоциации с некоторыми органоспецифическими пороками развития: сердечно-сосудистыми дефектами (ОШ = 2,01; 95 % ДИ: 1,18–3,42; четыре исследования), расщелинами губы или неба (ОШ = 3,11; 95 % ДИ: 1,79–5,43; два исследования) и дефектами нервной трубки (ОШ = 3,56; 95 % ДИ: 1,19–10,67; два исследования) [10]. Результаты когортного исследования, в котором оценивали возможное воздействие БАБ на частоту рождения детей с такими ВПР, как пороки сердца, расщелины губы или неба и пороки развития центральной нервной системы у пациенток, принимающих БАБ в первом триместре беременности, были идентичны предыдущему цитируемому мета-анализу. В данное исследование были включены 3577 беременных с АГ в северной когорте и 14900 беременных с АГ в США, из которых 682 (19,1 %) и 1668 (11,2 %) соответственно принимали БАБ в первом триместре. Совокупный скорректированный относительный риск и разница риска на тысячу человек, подвергшихся воздействию (RD 1000) БАБ, составили 1,07 (95 % ДИ: 0,89–1,30) и 3,0 (ДИ: –6,6–12,6) соответственно для любого серьезного порока развития; 1,12 (ДИ: от 0,83 до 1,51) и 2,1 (ДИ: от –4,3 до 8,4) для любого порока сердца; и 1,97 (ДИ: от 0,74 до 5,25) и 1,0 (ДИ: от –0,9 до 3,0) для рас-

щелины губы или неба. Для пороков развития ЦНС скорректированный ОР был равен 1,37 (ДИ: от 0,58 до 3,25), а RD 1000 была равна 1,0 (ДИ: от -2,0 до 4,0) (основываясь только на данных когорты США). Выводы исследования: использование БАБ в первом триместре не связано с большим увеличением риска общих пороков развития или пороков развития сердца [11].

В случае выбора БАБ для лечения АГ в период беременности предпочтение следует отдавать высокоселективным БАБ бисопрололу и метапрололу [7]. Достоинствами бисопролола являются высокая эффективность, длительный период полувыведения, что делает достаточным однократный прием препарата в день и тем самым обеспечиваются удобство приема лекарства и высокая приверженность лечению. Высокая селективность бисопролола определяет сравнительно редкое развитие побочных эффектов и хорошую переносимость препарата. За счет избирательной блокады β_1 -адренорецепторов бисопрололом в терапевтических дозах (при увеличении доз селективность БАБ утрачивается) препарат практически не оказывает влияния на гладкую мускулатуру бронхов, миометрии, периферических артерий, углеводный и липидный обмены, не вызывает задержку жидкости в организме и, что крайне важно, не оказывает прямого цитотоксического, мутагенного и тератогенного действия [12]. Двойной путь выведения бисопролола позволяет назначать его пациентам с нарушениями почечной или печеночной функции. В случае низкой эффективности монотерапии бисопрололом его хорошо комбинировать с дигидропиридиновыми антагонистами кальция, в частности с нифедипином, с медленным высвобождением активного вещества, что проявляется хорошим гипотензивным эффектом, и такая комбинация способствует пролонгированию беременности, профилактирует развитие неблагоприятных перинатальных исходов и не оказывает отрицательного влияния на состояние плода и но-

ворожденного [13, 14]. Имеются данные по клинической эффективности применения фиксированной комбинации бисопролола с низкими дозами гидрохлортиазида (Лодоз) у беременных с ХАГ и ГАГ [15]. Необходимо подчеркнуть еще раз, что вопросы безопасности любого лекарственного средства, в том числе БАБ, у беременных имеют огромное значение и любая информация о возможном неблагоприятном воздействии препарата на состояние плода (новорожденного) или течение гестационного периода должна быть тщательно проверена и проанализирована. В настоящее время на фармацевтическом рынке широко представлены дженерические препараты, некоторые из которых прошли экспертизу на терапевтическую и биоэквивалентность, но данные по безопасности их во время беременности отсутствуют, в связи с этим данной категории пациенток необходимо назначать только оригинальные препараты,

Таким образом, у беременных с АГ препаратами выбора могут быть высокоселективные БАБ, показавшие эффективность и безопасность при различных клинических вариантах АГ. Однако с целью минимизации возможного отрицательного влияния на плод препараты этой группы предпочтительнее назначать со второго триместра беременности.

Список литературы

1. Стрюк Р. И., Брыткова Я. В., Бернс С. А., Баркова Е. А., Иванова Е. Ю., Гомова Т. А. Артериальная гипертония как фактор риска осложненного течения беременности и неблагоприятных перинатальных исходов — анализ регистра беременных БЕРЕГ. Кардиологический вестник. 2018; 13 (1): 16–22. doi.org/10.17116/Cardiobulletin201813116–22.
2. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart*. 2004; 90: 1499–504. dx.doi.org/10.1136/hrt.2004.035444.
3. Российский статистический ежегодник. 2018: Стат. сб. / Росстат. — Р76 М., 2018—694 с.
4. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24; (1): CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub2.
5. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10: CD002252. Epub 2018 Oct 1. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub4.

6. Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, Webb AJ, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6 (5) Epub 2017 May 17. DOI: 10.1161/JAHA.117.005526.
7. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018: Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; (3): 91–134. doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
8. Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, and Summer J. Yaffe. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. *Obstet Med*. 2009 Jun; 2 (2): 89. DOI: 10.1258/om.2009.090002.
9. von Dadelszen P., Magee L. A. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated metaregression analysis // *J. Obstet. Gynaecol. Can*. 2002. Vol. 24 (12). P. 941–945. PMID: 12464992.
10. Yakoob MY, Bateman BT, Ho E, Hernandez-Diaz S, Franklin JM, Goodman JE, Hoban RA. The risk of congenital malformations associated with exposure to β -blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension*. 2013; 62 (2): 375. Epub 2013 Jun 10. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00833.
11. Bateman BT, Heide-Jørgensen U, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, Gissler M, Hernandez-Diaz S, Kieler H, Lahesmaa-Korpinen AM, Mogun H, Nørgaard M, Reutfors J, Selmer R, Huybrechts KF, Zoega H. β -Blocker Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations: An International Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018; 169 (10): 665. Epub 2018 Oct 16. DOI: 10.7326/M18-0338. Epub 2018 Oct 16.
12. Метелица В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МИА; 2005.
13. Стрюк Р. И., Брыткова Я. В., Немировский В. Б., Павлова Л. Н., Бухонкина Ю. М. Клиническая эффективность комбинированной антигипертензивной терапии нифедипином XL и бисопрололом беременных с артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2008; 4: 41–44.
14. Стрюк Р. И., Брыткова Я. В., Немировский В. Б., Павлова Л. Н., Бухонкина Ю. М. Перинатальные исходы у беременных с артериальной гипертонией, скорректированной пролонгированным нифедипином и бисопрололом. *Атмосфера (Новости кардиологии)*. 2012; 1: 15–19.
15. Манухин И. Б., Маркова Е. В., Маркова Л. И., Стрюк Р. И. Комбинированная низкодозовая антигипертензивная терапия у беременных с артериальной гипертонией и гестозом // *Кардиология*. — 2012. — № 1. — С. 32–38.

Для цитирования. Стрюк Р. И. Место бисопролола в лечении артериальной гипертонии у беременных. // *Медицинский алфавит. Серия «Современная поликлиника»*. — 2019. — Т. 2. — 27 (402). — С. 32–34.

