

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У БЕРЕМЕННЫХ

*Е. Н. Заводчикова*

**Кафедра кардиологии с функциональной диагностикой ВолГМУ**

Артериальная гипертензия (АГ) у беременных – неоднородное понятие, объединяющее различные клинико-патогенетические формы гипертензивных состояний. Это может быть гипертоническая болезнь (ГБ), симптоматические гипертензии (СГ) (чаще почечные и эндокринные) и гестоз.

По данным ВОЗ, гипертензивный синдром встречается у 4–8 % беременных. Осложнения артериальной гипертензии составляют 20–30 % в структуре материнской смертности. Артериальная гипертензия увеличивает частоту неблагоприятных исходов беременности:

- преждевременных родов;
- внутриутробной гибели плода;
- отслойки нормально расположенной плаценты.

Грозными осложнениями артериальной гипертензии являются: нарушение мозгового кровообращения, отслойка сетчатки, эклампсия, массивные коагулопатические кровотечения в результате отслойки нормально расположенной плаценты.

**24** Какой уровень артериального давления (АД) считать повышенным у беременных? Согласно

данным ВОЗ повышенным считается АД выше 140/90 мм рт. ст. У беременных также принято следить за динамикой АД. Повышенным считается уровень АД, превышающий исходные значения для систолического на 30 мм рт. ст, для диастолического — на 15 мм рт. ст.

Общепринятой классификации артериальной гипертензии у беременных не существует. Международное общество по изучению гипертензии у беременных предлагает различать:

1) гипертензию беременности (гестационную) – артериальную гипертензию, которая возникает не ранее 20 недель беременности и исчезает в течение 6 недель (42 дней) после родов;

2) хроническую гипертензию – артериальную гипертензию, которая обнаруживается ранее 20 недель беременности и сохраняется дольше 6 недель (42 дней) после родов. Может сочетаться с протеинурией;

3) хроническая гипертензия + гестационная гипертензия с протеинурией (или хроническая гипертензия с наложением преэклампсии) – ассоциируется

с дальнейшим повышением АД и протеинурией трех и более грамм в день из 24-часовой порции мочи после 20 недель беременности;

4) неклассифицируемая гипертензия – когда неизвестно, была ли у женщины артериальная гипертензия или протеинурия до 20-й недели беременности. В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов говорится о необходимости наблюдения в течение 42 дней за женщинами с неклассифицируемой гипертензией с последующим изменением диагноза. Если гипертензия исчезает за 42 дня, то должен быть поставлен диагноз гестационной гипертензии, если сохраняется, то ставится диагноз хронической гипертензии.

### *Контроль АД во время беременности*

— Правила измерения соответствуют рекомендациям ВОЗ. В стационаре АД измеряется утром и вечером на обеих руках в одном и том же положении.

— Учитывая лабильность АД у беременных и не редкость синдрома «белого халата» в ряде случаев целесообразна мониторинговая регистрация АД. Повышение АД в ночное время (особенно с 2 до 5 часов) увеличивает степень риска. Повышение во II триместре диастолического АД > 85 мм рт. ст. также является фактором риска.

— АД надо измерять при каждом посещении врача, а в группе повышенного риска после 20 недель беременности — не реже 1 раза в неделю.

### **ОБСЛЕДОВАНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С АГ (НЕОБХОДИМЫЙ МИНИМУМ)**

#### *Лабораторные исследования*

— Развернутый анализ крови при первом же обращении, определение сахара крови.

— Анализ мочи общий — при первом обращении, а в дальнейшем (при каждом обращении к врачу) определяется содержанием белка в моче.

— В стационаре — проба Нечипоренко, определение клубочковой фильтрации.

— В стационаре — определение уровня  $K^+$  и  $Na^+$ , мочевины, креатинина, белка крови, суточного содержания белка в моче, мочевой кислоты (обычно повышается при возникновении или присоединении гестоза), холестерина, липидного профиля (при возможном метаболическом синдроме).

*Лабораторные исследования у беременных с АГ, развившейся во 2-й половине беременности*

— Гемоглобин и гематокрит (гемоконцентрация характерна для преэклампсии

— (ПЭ), является индикатором тяжести процесса).

— Тромбоциты (тромбоцитопения свидетельствует о тяжелой ПЭ).

— Микроальбуминурия (является предиктором развития протеинурии).

— Креатинин сыворотки крови (повышение, особенно в сочетании с олигурией, указывает на наличие тяжелой ПЭ).

— Мочевая кислота (повышение подтверждает диагноз ПЭ).

— АСТ, АЛТ (повышение свидетельствует о тяжелой ПЭ с вовлечением в патологический процесс печени).

#### *Функциональные исследования*

— ЭКГ (в динамике во время беременности).

— УЗИ почек и надпочечников (при необходимости дифференцировать ГБ с СГ).

— ЭхоКГ при возможной значительной гипертрофии миокарда.

#### *Консультации специалистов*

— Окулист — исследование глазного дна. При хронической артериальной гипертензии при постановке на учет и в дальнейшем, после 20 недель беременности, не реже одного раза в две недели. Появление признаков отека сетчатки и кровоизлияний на глазном дне — прогностически неблагоприятный синдром.

— Невропатолог — при признаках гипертонической энцефалопатии, отека мозга.

— Эндокринолог — при подозрении на эндокринную патологию.

— Уролог — при подозрении на пиелонефрит, мочекаменную болезнь, поликистоз почек.

#### *Госпитализация*

1-я госпитализация в 8—11 недель для уточнения диагноза, степени артериальной гипертензии, возможности пролонгирования беременности и определения тактики дальнейшего ведения беременной, необходимости медикаментозного лечения (терапевтический стационар).

2-я госпитализация в срок 26—32 недели (при наибольшей гемодинамической нагрузке) для коррекции лечения и определения дальнейшей тактики (лучше всего в отделении патологии беременности с участием кардиолога).

3-я госпитализация в 36—37 недель для определения тактики родоразрешения и подготовки к родам (отделение патологии беременности).

Эти сроки являются весьма условными.

#### *Показания для экстренной госпитализации*

— отек легких;

— признаки нарастающего отека мозга;

— гипертонический криз;

— преходящая ишемическая атака;

— резкое ухудшение зрения;

— акушерские осложнения.

Вопрос о месте госпитализации в экстренных случаях решается индивидуально.

*Факторы риска развития артериальной гипертензии беременных*

- наличие в анамнезе эпизодов повышения артериального давления;
- высокая (> 90 кг) или избыточная (на 30 % больше должной величины) масса тела;
- возникновение преэклампсии (гестоза) при предыдущих беременностях;
- наличие преэклампсии в семейном анамнезе;
- возраст моложе 20 лет или старше 40 лет;
- курение;
- дислипидемия;
- первая беременность;
- несколько беременностей;
- сахарный диабет;
- хроническая патология почек.

Гипертоническая болезнь у большинства женщин существует до беременности, что устанавливается при сборе анамнеза, но может проявиться или быть впервые выявлена во время беременности, т. к. беременность для многих женщин является своего рода состоянием стресса, сопровождающимся разнообразными невротическими проявлениями и сосудодвигательными реакциями. По данным Шехтмана у 8 % женщин гипертоническая болезнь впервые манифестирует именно во время беременности.

К развитию гипертонической болезни предрасполагает тяжелая форма гестоза при предыдущей беременности. Нефропатия III степени, эклампсия могут быть причиной дальнейшего заболевания почек или гипертонической болезни.

Артериальное давление у больных гипертонией во время беременности подвергается определенным колебаниям.

Выделяют четыре варианта течения гипертонической болезни во время беременности (Шехтман):

1. *Типичное течение* со свойственными, как и здоровым беременным, колебаниями артериального давления – снижение в I—II триместрах и повышение в III триместре.

2. *Типичное «неустойчивое» течение* с эпизодами дистонии.

3. *Атипичное течение:*

- с повышением артериального давления в I либо во II—III триместрах;
- со стабильно высоким артериальным давлением на протяжении всей беременности;
- с присоединением гестоза.

4. *Кризовое течение* гипертонической болезни.

Гипертоническая болезнь может осложняться появлением гипертонических кризов. Кризы возникают у беременных с гипертонической болезнью при всех стадиях болезни. Обычно это симпатоадреналовые кризы. Они развиваются

внезапно, на фоне благополучного состояния больной. Резкое повышение артериального давления сопровождается головной болью, тошнотой, рвотой, шумом в ушах, мельканием мушек перед глазами, появлением красных пятен на коже груди и лица.

Иногда после криза развиваются протеинурии, что заставляет дифференцировать гипертонический криз с гестозом, в частности, с преэклампсией. Кроме протеинурии на фоне гипертонического криза может наблюдаться олигурия. Преэклампсии свойственны энцефалопатия, отеки, часто наблюдаются боли в подложечной области. Женщин, страдающих гипертонической болезнью, часто беспокоят боли в области сердца, которые носят характер кардионевротических. Гипертрофия левого желудочка выявляется у 30 % беременных с гипертонической болезнью. Недостаточность кровообращения у больных с гипертонической болезнью наблюдается редко, т. к. преобладают женщины с начальными стадиями гипертонической болезни без выраженных органических изменений сердца. У многих беременных, страдающих гипертонической болезнью, выражены признаки церебральной патологии. Чаще всего женщин беспокоят головные боли, головокружения. У большинства имеются невротические жалобы и объективные признаки невроза. У беременных с гипертонической болезнью могут наблюдаться изменения сосудов глазного дна. В большинстве случаев – это гипертоническая ангиопатия – равномерное сужение артериол сетчатки и расширение вен. Гораздо реже развиваются симптомы Салюса и Гвиста. Гипертоническая ретинопатия (отечность и кровоизлияние в сетчатку) наблюдается редко и имеет важное прогностическое значение, заставляя решать вопрос о целесообразности сохранения беременности.

Изменение почек при гипертонической болезни выражаются в уменьшении почечного кровотока (во II ст. заболевания), микропротеинурии, микрогематурии при развитии нефроангиосклероза, что встречается у беременных нечасто.

Гестоз различной степени тяжести развивается у беременных с гипертонической болезнью по разным данным в 36—86 %.

*Противопоказания к зачатию и вынашиванию беременности*

— Злокачественное течение артериальной гипертензии.

— Артериальная гипертония II ст. очень высокого риска и артериальная гипертония III ст., установленная или подтвержденная при первом обращении женщины или установленная в процессе наблюдения и лечения (до 20 недель).

— Присоединение к артериальной гипертонии II—III ст. преэклампсии (после 20 недель).

— Резистентная к лечению гипертония (на трех препаратах).

— Реноваскулярная гипертония с высоким уровнем артериального давления.

— Диагностированные феохромоцитома, синдром Конна (после оперативного лечения беременность возможна), почечная недостаточность выше I степени любой этиологии, болезнь Иценко-Кушинга.

— Кризовое течение гипертонической болезни на фоне беременности.

— Появление церебральной патологии — гипертонической энцефалопатии, нарушения мозгового кровообращения.

— Появление сердечной, коронарной недостаточности.

### ЛЕЧЕНИЕ АГ У БЕРЕМЕННЫХ

Назначение гипотензивных средств беременным с хронической артериальной гипертонией в настоящее время является предметом дискуссии. Снижение артериального давления может ухудшить маточно-плацентарный кровоток и подвергнуть риску развитие плода. Проведено 7 исследований, в которых сравнивали тактику ведения беременных женщин с легкой хронической артериальной гипертонией, принимающих гипотензивные препараты и без них.

По данным этих исследований, лечение не снижало частоту возникновения преэклампсии, преждевременных родов, отслойки плаценты и перинатальной смертности по сравнению с нелеченными женщинами.

Вместе с тем, некоторые исследователи отметили, что гипотензивная терапия беременных с хронической артериальной гипертонией легкой и умеренной степени позволяла предотвратить усугубление артериального давления у беременной женщины.

Ряд авторов считает, что нелеченная хроническая артериальная гипертония более часто осложняется гестозом (до 25 % беременных), особенно при почечной недостаточности и длительном течении артериальной гипертонии в анамнезе.

У большинства женщин с хронической артериальной гипертонией риск сердечно-сосудистых осложнений низкий и прогноз для матери и плода хороший. Им рекомендуется немедикаментозная терапия при уровне систолического АД 140—149 мм рт. ст. и/или диастолического 90—95 мм рт. ст., поскольку нет доказательств, что медикаментозная терапия улучшает прогноз для новорожденного. Хотя лекарственная терапия полезна для снижения

артериального давления для матери, она может вызвать нарушение маточно-плацентарного кровообращения и тем самым вредить плоду. Вывод: чтобы не ухудшить маточно-плацентарный кровоток, необходимо плавное снижение артериального давления, без выраженных колебаний в течение суток.

Цель лечения артериальной гипертонии: снижение риска для матери, но препараты должны быть безопасными для плода.

У женщин с гипертензией беременности (в сочетании с протеинурией или без неё) антигипертензивную терапию начинают при уровне систолического давления  $\geq 140$  мм рт. ст. и (или) диастолического давления  $\geq 90$  мм рт. ст. Уровень систолического давления  $\geq 170$  мм рт. ст. или диастолического давления  $\geq 110$  мм рт. ст. расценивается как криз и является показанием для экстренной госпитализации.

В настоящее время в ряде медицинских центров США беременным с хронической артериальной гипертонией не назначают гипотензивные препараты при условии тщательного наблюдения со стороны специалистов. Этот подход отражает озабоченность в отношении безопасности антигипертензивной терапии во время беременности. Мета-анализ 45 рандомизированных контролируемых исследований с использованием нескольких классов антигипертензивных препаратов при гипертензии I и II стадии у беременных женщин показал прямую линейную корреляцию между вызванным лечением падением среднего АД и долей слишком маленьких для своего гестационного возраста детей. Эта корреляция не зависела от типа гипертензии, вида препарата и продолжительности терапии.

Женщины с артериальной гипертензией I стадии являются кандидатами только на изменение образа жизни. У женщин, страдающих артериальной гипертонией в течение нескольких лет с повреждением органов-мишеней, терапия должна начинаться также при низком пороговом уровне АД — 140/90 мм рт. ст.

У больных с тяжелой артериальной гипертонией без адекватной терапии, в I триместре отмечается потеря плода в 50 % случаев и отмечается высокая материнская летальность.

Эксперты рабочей группы по изучению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов критериями назначения лечения у беременных с хронической артериальной гипертонией считают:

— систолическое артериальное давление  $\geq 150$  мм рт. ст.

— диастолическое артериальное давление  $\geq 95$  мм рт. ст.

— наличие поражения органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, почечная недостаточность и др.).

Лечение артериальной гипертонии, вызванной беременностью, является трудной проблемой. Кроме того, устранение артериальной гипертонии не приводит к предотвращению позднего токсикоза беременных.

Лечение нетяжелой артериальной гипертонии при беременности начинают с немедикаментозных методов, к которым относятся:

- нормализация сна,
- полноценный отдых,
- допустимые физические нагрузки,
- отказ от вредных привычек,
- коррекция нарушений липидного обмена.

Снижение массы тела способствует уменьшению АД, однако не следует стремиться к снижению веса у беременных даже у женщин с ожирением, учитывая возможную ассоциацию с низкой массой тела новорожденного и последующим замедлением его роста.

Данные об употреблении поваренной соли различны в Европейских рекомендациях и Американских GNC 7. Согласно GNC 7 количество поваренной соли в суточном рационе беременной женщины должно составлять 2—4 г (т. к. избыточное потребление соли является фактором риска развития артериальной гипертонии). В Европейских рекомендациях 2007 г беременным с артериальной гипертонией рекомендуется нормальная диета без ограничения потребления соли.

Нормализация липидного обмена у беременных включает уменьшение потребления с пищей животных жиров до 25 % от общей калорийности и увеличение потребления растительного масла, содержащего полиненасыщенные жирные кислоты.

Показано обогащение пищевого рациона морской рыбой и другими морепродуктами.

Эффективность некоторых мер профилактики гестационной гипертонии, особенно преэклампсии, таких как применение кальция (2 г/сут), рыбьего жира, ацетилсалициловой кислоты в низких дозах не подтверждена, поэтому они не рекомендуются. Однако аспирин в низких дозах используется с профилактической целью у женщин с ранней преэклампсией (до 28 недель).

Основными принципами лекарственной терапии беременных служат доказанные эффективность и безопасность медикаментозных средств. Медикаментозная терапия артериальной гипертонии у беременных должна отвечать следующим принципам:

1. Антигипертензивные препараты должны быть безопасными для эмбриона и плода. Эта безопасность должна быть установлена в экспери-

ментальных исследованиях на тератогенность, а также подтверждена многолетними клиническими наблюдениями.

2. При выборе препарата необходимо учитывать патогенез заболевания (ГБ, гестоз и т. д.)

3. Лекарственные препараты не должны оказывать существенного влияния на течение беременности и роды.

Необходимо отметить, что в I триместре беременности назначение любых лекарственных препаратов нежелательно.

В России отсутствует классификация лекарственных препаратов по критерию безопасности для беременных, поэтому используются критерии FDA – 2002 г. (Food and Drug Administration).

Для лечения гипертонической болезни при беременности допускается применение лишь некоторых гипотензивных препаратов. Следует помнить, что абсолютно безопасных лекарств для лечения АГ беременных не существует.

Согласно данным Европейского общества кардиологов при нетяжелой артериальной гипертонии рекомендуется назначение пероральных метилдопы, лабеталолола, антагонистов кальция и β-адреноблокаторов.

Рассмотрим применение различных групп антигипертензивных препаратов у беременных.

**Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)** при беременности противопоказаны, т. к. они проникают через плаценту и могут вызвать опасные осложнения у плода и новорожденного. Описаны случаи внутриутробной гибели плода и развития почечной недостаточности, гипоплазии легких, анемии и стойкой гипотонии у новорожденных, матери которых при беременности принимали ИАПФ. Есть сообщения об аномалиях развития черепа у новорожденных на фоне приема беременной ИАПФ.

Во время кормления также рекомендуется прекратить прием ИАПФ, или не кормить ребенка грудью.

**Антагонисты рецепторов ангиотензина II** также противопоказаны при беременности, т. к. они могут вызвать внутриутробную гибель плода, задержку его роста и почечную недостаточность у новорожденного.

**Тиазидные и петлевые диуретики.** Считается, что применять диуретики на фоне артериальной гипертонии связанной с гестозом нецелесообразно (если нет олигурии), т. к. у беременных с гестозом отмечается уменьшение объема внутрисосудистой жидкости, гемоконцентрация и генерализованная вазоконстрикция. Диуретики следует применять в комбинации с другими препаратами (особенно при усилении задержки жидкости

под влиянием вазодилататоров), так как мочегонные средства усиливают ответ на другие антигипертензивные препараты. Диуретики противопоказаны при нарушении маточно-плацентарного кровообращения и задержке внутриутробного развития плода на фоне преэклампсии. При необходимости следует использовать небольшие дозы тиазидных диуретиков.

Диуретики используются для лечения гипертонической болезни во время беременности у женщин, которые получали эти препараты до беременности (исключая первый триместр, когда все диуретики противопоказаны).

Безопасность фуросемида продемонстрирована при беременности, осложнённой почечной или сердечной недостаточностью.

Кроме того, диуретики применяют в составе комбинированной терапии при назначении препаратов центрального действия, таких как клофелин и метилдопа, т. к. при длительном применении они задерживают  $\text{Na}^+$  и жидкость.

Индапамид при беременности противопоказан, т. к. его исследование на тератогенность не проводилось.

**Бета-адреноблокаторы** применяют при лечении беременных с артериальной гипертонией. Снижение артериального давления при применении  $\beta$ -адреноблокаторов реализуется за счет уменьшения ЧСС и минутного объема. Поэтому  $\beta$ -адреноблокаторы особенно эффективны при наличии симпатикотонии, когда отмечается тахикардия, повышен ударный и минутный объем сердца (что характерно для начальных стадий гипертонической болезни). Также хороший эффект отмечается при артериальной гипертонии, связанной с повышенной функцией щитовидной железы, т. к.  $\beta$ -адреноблокаторы блокирует щитовидную железу, уменьшая симптомы тиреотоксикоза.

Раньше считалось, что при гестозе, когда имеется вазоконстрикция, применение  $\beta$ -адреноблокаторов нецелесообразно и неэффективно. Однако в настоящее время считается, что активация симпатической системы – фактор риска развития гестоза. Кроме того  $\beta$ -адреноблокаторы не снижают объем циркулирующей крови (ОЦК), поэтому могут использоваться при гестозе, который ассоциируется со снижением ОЦК. В настоящее время есть  $\beta$ -блокаторы с вазодилатирующим эффектом, которые улучшают периферический кровоток, эндотелиальную функцию и могут использоваться у беременных с гестозом.

Классификация  $\beta$ -адреноблокаторов основана на их свойствах: кардиоселективность, внутренняя симпатомиметическая активность, наличие вазодилатирующих свойств, продолжительность

действия. Также они отличаются по липо- и гидрофильности.

К неселективным  $\beta$ -адреноблокаторам относятся окспренолол, альпренолол, пропранолол, пиндолол, соталол, тимолол, надолол и др. Кардиоселективные  $\beta$ -блокаторы: бисопролол, атенолол, бетаксол, эсмолол, метопролол, практолол, ацебутолол, они в меньшей степени оказывают воздействие на другие органы, в том числе на матку. Это позволяет снизить частоту их побочных эффектов и одновременно расширить их применение при сопутствующей патологии. Не следует забывать, что понятие кардиоселективности относительно; селективность уменьшается с увеличением дозы. Она проявляется только при назначении малых доз препаратов. В средних и высоких дозах селективные  $\beta$ -адреноблокаторы так же, как и неселективные, блокируют  $\beta$ -адренорецепторы, расположенные в других органах. Вместе с тем,  $\beta_1$ -адреноблокаторы меньше влияют на периферические сосуды, бронхи и не вызывают гипогликемию (стимуляция глюконеогенеза в печени идет через  $\beta_2$ -адренорецепторы). К  $\alpha$ - $\beta$ -адреноблокаторам относится лабетолол, карведилол.

Некоторые из  $\beta$ -адреноблокаторов обладают внутренней симпатомиметической (ВСМА); вместо антагонистической они обладают частичной агонистической активностью, которая приводит к снижению некоторых эффектов  $\beta$ -адреноблокаторов. К таким  $\beta$ -адреноблокаторам относятся: ацебутолол, лабетолол, окспренолол, пенбутолол и пиндолол. В кардиологии  $\beta$ -адреноблокаторы с ВСМА ушли в прошлое, так как они не влияют на прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако в акушерстве несколько препаратов из этой группы остались востребованными: пиндолол, окспренолол, лабетолол.

Выделяют  $\beta$ -адреноблокаторы с вазодилатирующим действием. Среди них: некардиоселективные — карведилол, буциндолол, лабетолол; кардиоселективные — небиволол, целипролол. Возможно, эта группа препаратов будет более безопасной для антигипертензивной терапии у беременных, т. к. существуют данные о снижении массы новорожденного и плаценты в связи с повышенным сопротивлением сосудов при назначении  $\beta$ -блокаторов в ранние сроки беременности. Механизм вазодилатирующего эффекта у разных препаратов различен: у лабетолола — за счет блокады  $\beta$ -адренорецепторов сосудов, у небиволола — за счет оксида азота (МО)-модулирующего свойства.

Небиволол —  $\beta$ -адреноблокатор с выраженной кардиоселективностью; он корригирует эндотелиальную дисфункцию, обладает мягким вазодилатирующим эффектом, улучшает периферический

кровоток. Небиволол снижает АД постепенно, не приводит к постуральной гипотензии, не влияет на объем циркулирующей крови, не обладает тератогенными и эмбриотоксическими эффектами. Этот препарат можно назначать при полиорганной патологии. Небиволол прост в применении (1 таблетка 1 раз в сутки), у него отсутствует синдром отмены. В соответствии с инструкцией, препарат разрешен Фармацевтическим комитетом РФ для лечения АГ при беременности, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.

Лабетолол — самый популярный в США и Великобритании  $\alpha$ - $\beta$ -адреноблокатор. Он представляет собой молекулярную смесь четырех разных энантиомеров. Лабетолол используется при умеренной АГ у беременных как препарат замены при непереносимости препарата выбора метилдопы, а также является эффективным средством второй очереди при urgentных гипертонических ситуациях его назначения, однако, следует избегать при сопутствующих астме и сердечной недостаточности. В нашей стране данный препарат не зарегистрирован.

$\beta$ -адреноблокаторы классифицируют также по длительности действия: длительного действия — надолол, атенолол, бетаксол, бисопролол, сверхкороткого действия — эсмолол. Для того, чтобы не ухудшить фетоплацентарный кровоток, необходимо плавное снижение АД без выраженных колебаний в течение суток, поэтому можно предпочесть препараты длительного действия. О необходимости плавного, постепенного снижения АД пишут эксперты рабочей группы по изучению влияния высокого АД на беременность.

Фармакокинетической особенностью  $\beta$ -адреноблокаторов является то, что снижение эффективности препарата наполовину происходит медленнее, чем снижение наполовину его концентрации в крови. Фармакодинамический период полувыведения больше периода 50%-й элиминации препарата из крови ( $t_{1/2}$  фармакодинамический  $>$   $t_{1/2}$  количественного). Иными словами, препарата в крови уже мало, а он все еще действует. Этот «эффект кумуляции» необходимо учитывать при назначении  $\beta$ -адреноблокаторов.

Чем более липофильны препараты, тем быстрее они всасываются в кишечнике, активнее подвергаются метаболизму в печени и после этого элиминируются из организма. Липофильные  $\beta$ -адреноблокаторы: окспренолол, альпренолол, пропранолол, метопролол, тимолол, лабетолол проходят через гематоэнцефалический барьер и оказывают центральное действие. У липофильных  $\beta$ -адреноблокаторов существует генетически предопреде-

ленная вариабельность фармакокинетики, что требует более тщательного подбора терапевтической дозы. Умеренно липофильные препараты: бисопролол, бетаксол, тимолол имеют смешанный путь элиминации и частично метаболизируются в печени. Водорастворимые препараты: атенолол, соталол, надолол более предсказуемы, т. к. элиминируются почками в зависимости от циркулирующего в крови количества препарата. Клиническое значение липофильности и способности препарата проникать через гематоэнцефалический барьер нельзя считать полностью установленным в отношении таких эффектов центрального действия как сонливость, депрессии, галлюцинации, так как не доказано, что водорастворимые  $\beta_1$ -адреноблокаторы, такие как атенолол, вызывают меньше побочных нежелательных эффектов.

Препараты этой группы способны снижать высокие уровни АД в покое, существенно уменьшать гипертензивные реакции при физических и психоэмоциональных нагрузках. Они положительно влияют на хронотропную функцию миокарда, снижая и уменьшая ее активность при психических и физических напряжениях, уменьшают симпатoadrenalную активность. Это особенно важно в связи с появившимися данными о том, что активация симпатoadrenalной системы служит фактором риска развития гестоза.

$\beta$ -адреноблокаторы обладают антиаритмическим действием, проявляющимся в подавлении суправентрикулярных нарушений ритма сердца. Антиаритмический эффект  $\beta$ -адреноблокаторов частично обусловлен мембраностабилизирующим (хинидиноподобным) эффектом, присущим пропранололу, ацебутололу, бетаксолу, окспренололу.

В России зарегистрированы и находятся в продаже более полусотни лекарственных препаратов  $\beta$ -адреноблокаторов. Врачу ориентироваться в этом множестве сложно, тем более что только небольшая часть из них прошла строгие клинические испытания и в соответствии с требованиями, основанными на неоспоримых доказательствах, подтвердила свою эффективность. При АГ у беременных положение еще хуже: адекватных и строго контролируемых исследований эффективности и безопасности  $\beta$ -адреноблокаторов нет.

$\beta$ -адреноблокаторы проникают через плаценту. У лабетолола это свойство очень слабо выражено, что делает его таким привлекательным во многих странах. Безопасность  $\beta$ -адреноблокаторов при беременности окончательно не определена.

Данные экспериментов на животных представлены в таблице 1 (USP DI 1997).

**Информация о лекарственных средствах ( $\beta$ -адреноблокаторах),  
полученная в экспериментах на животных**

|                   |  |
|-------------------|--|
| Атенолол          | У животных в дозах в 100 раз выше максимальных для человека нарушений фертильности не выявлено, дозы в 25 раз и более выше нормы могут вызывать гибель плода, категория С по FDA.  |
| Метопролол        | В дозах в 55,5 раз выше максимальной фертильность не страдает, но отмечено увеличение гибели плода и снижение выживаемости новорожденных, (признаков тератогенности не выявлено), кат. С по FDA.   |
| Тимолол           | 125-кратное превышение доз фертильности у животных не нарушает, в дозах в 50 раз превышающих нормальные тератогенности не выявлено, при 100—1000 кратном превышении дозы увеличивается частота гибели плода, кат. С по FDA.  |
| Лабеталол         | Дозы в 4—6 раз превышающие максимальные у человека, не тератогенны для кроликов, применение в конце беременности вызывает снижение выживаемости у новорожденных, (данные 3 метаанализов в 1992 году показали задержку роста плода при приеме этого препарата) кат. С по FDA. |
| Небиволол         | Не оказывал влияния на фертильность и не обнаружил эмбриотоксических эффектов или тератогенных воздействий в экспериментах на животных.  |
| Пропранолол       | Неблагоприятного влияния на фертильность не обнаружено, у животных в дозах в 10 раз выше максимальных выявлено эмбриотоксическое действие, кат. С по FDA.  |
| Пиндолол (вискен) | при дозировке 30—100 мг/кг вызывает снижение фертильности у крыс, у животных в дозах в 100 раз выше максимальных эмбриотоксичности и тератогенности не выявлено, кат. В по FDA.  |
| Ацебутолол        | Не вызывает снижения фертильности, у животных не оказывал тератогенного эффекта при использовании доз в 31 выше максимальных, в больших дозах отмечена задержка внутриутробного развития плода, кат. В по FDA.   |
| Бисопролол        | Превышение доз в 375 раз по отношению к терапевтическим не снижает фертильности, при больших дозах тератогенного эффекта не выявлено, при 125-кратной передозировке возможна гибель плода у крыс, кат. С по FDA.   |
| Бетаксолол        | Дозы, превышающие рекомендуемые для человека, в 380 раз снижения фертильности у крыс не вызывают, 600-кратное увеличение доз увеличивает внутриутробную гибель, вызывает задержку роста и аномалии плода, кат. С по FDA.   |
| Надолол           | Неблагоприятного влияния на фертильность не отмечено, 10-кратное превышение доз вызывает эмбриотоксический и фетотоксический эффекты у плода кроликов, тератогенного влияния не выявлено, кат. С по FDA.   |

Необходимо отметить, что результаты работ с экспериментальными животными не могут быть безоговорочно экстраполированы на человека.

По эффективности и безопасности  $\beta$ -адреноблокаторов при АГ у беременных женщин были проведены два больших мета-анализа. Первый включает 40 исследований (3797 женщин); в нем сравниваются различные антигипертензивные препараты, в том числе  $\beta$ -адреноблокаторы друг с другом или с плацебо. Результатом этих исследований явилось отчетливое снижение риска развития тяжелой АГ при лечении легких и умеренных форм АГ. При этом антигипертензивная терапия не отразилась на исходах для матери и плода, развитии осложнений АГ, перинатальной смертности.

Во второй мета-анализ вошли 27 исследований (2400 женщин). Он был посвящен сравнению  $\beta$ -адреноблокаторов с другими антигипертензивными препаратами или с отсутствием терапии. В результате не было зафиксировано четкой разницы в частоте случаев утяжеления АГ и присоединения гестоза при использовании разных антигипертензивных препаратов. При сравнении эффекта  $\beta$ -адреноблокаторов с плацебо выявлено существенное снижение частоты случаев тяжелой АГ и умень-

шение частоты госпитализации. При этом было отмечено очень небольшое количество побочных эффектов. Однако эти клинические исследования содержат мало сведений относительно исходов для матери; упомянуто о нескольких случаях неблагоприятных исходов с развитием преэклампсии и HELLP-синдрома (тяжелая преэклампсия с тромбоцитопенией).

В 11 клинических исследованиях с участием 787 женщин сравнивались результаты терапии  $\beta$ -адреноблокаторами с метилдопой. Они показали: лечение  $\beta$ -адреноблокаторами снижает частоту госпитализаций женщин и частоту респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Механизм последнего феномена не понятен — влияют ли  $\beta$ -адреноблокаторы непосредственно на легкие плода. В ряде случаев  $\beta$ -адреноблокаторы вызывали брадикардию у плода. В целом было обнаружено, что  $\beta$ -адреноблокаторы не более эффективны, чем метилдопа, но, очевидно, одинаковы по безопасности для плода с позиции исходов для матери (развитие тяжелой АГ и ее осложнений) и плода (перинатальной летальности).

Ограниченное, неконтролируемое применение  $\beta$ -адреноблокатора и празозина у 44 беременных женщин не обнаружило неблагоприятных эффектов.



По данным USPDI при назначении кардиоселективных и некардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов у плода и новорожденного отмечены брадикардия, гипотензия, гипогликемия и угнетение дыхания.

Есть сведения о том, что  $\beta$ -адреноблокаторы снижают частоту протеинурии, в других источниках, напротив, приводятся данные о том, что назначение  $\beta$ -адреноблокаторов не влияет на частоту развития гестоза.

Ряд клинических исследований содержит указания на задержку внутриутробного развития плода. Есть данные о том, что задержка внутриутробного развития плода развивается только при назначении  $\beta$ -адреноблокаторов в первом и в начале второго триместров беременности.

В 2000 году был проведен метаанализ ряда последних клинических исследований по  $\beta$ -адреноблокаторам; сделаны очень интересные выводы. Задержка внутриутробного развития плода связана не с эффектом  $\beta$ -адреноблокаторов, а снижением АД в результате антигипертензивной терапии любым препаратом. Все антигипертензивные средства одинаково снижали риск развития тяжелой АГ в 2 раза по сравнению с плацебо. При сравнении различных антигипертензивных средств между собой каких-либо преимуществ по влиянию на конечные точки: развитие тяжелой АГ, материнская и перинатальная летальность, не выявлено.

В таблице 2 представлена классификация  $\beta$ -адреноблокаторов (FDA) и информация об инструкциях Фармацевтического комитета РФ.

Таким образом, во многих научных работах указывается на успешное использование  $\beta$ -адреноблокаторов при беременности. Назначение любого из  $\beta$ -адреноблокаторов не имело серьезных побочных эффектов, хотя для утверждения этого положения не достает длительного контрольного наблюдения. В тоже время, при назначении  $\beta$ -адре-

ноблокаторов в редких случаях у плода и новорожденного имели место брадикардия, гипотензия, гипогликемия, угнетение дыхания, задержка внутриутробного развития.

Несомненными положительными качествами  $\beta$ -адреноблокаторов являются постепенное начало антигипертензивного действия, отсутствие влияния на ОЦК, уменьшение частоты возникновения респираторного дистресс-синдрома у новорожденных, отсутствие постуральной гипотензии, снижение количества госпитализаций беременных, значительное уменьшение частоты развития тяжелой АГ, сведения о снижении случаев протеинурии.

Представляется весьма перспективным применение высокоселективных  $\beta$ -блокаторов с вазодилатирующими свойствами, воздействующих на общее ключевое звено развития гестоза и АГ — синтез NO сосудистым эндотелием.

**Антагонисты кальция (АК)** — это неоднородная по химической структуре и фармакологическим свойствам группа лекарственных препаратов, общим свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении потенциал-зависимых кальциевых каналов. В кардиологической практике используются исключительно антагонисты кальция, действующие преимущественно на потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа (верапамил, дилтиазем, нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.).

Антагонисты кальция L-типа обычно разделяют на три основные группы в зависимости от химической структуры:

- 1) производные фенилалкиламина (верапамил, галлопамил и др.);
- 2) производные бензодиазепина (дилтиазем, клентиазем и др.) и
- 3) производные дигидропиридина (нифедипин, амлодипин, нисолдипин, нитрендипин, фелодипин, никардипин, лацидипин и др.).

Фармакологические эффекты производных фенилалкиламина и бензодиазепина во многом

Таблица 2

### Классификация $\beta$ -адреноблокаторов (FDA) и информация об инструкциях Фармацевтического комитета РФ

| Препарат          | FDA | Инструкции Фармацевтического комитета РФ по применению при беременности                                    |
|-------------------|-----|--|
| Атенолол          | C   | C осторожностью  |
| Метопролол        | C   | C осторожностью  |
| Тимолол           | C   | Противопоказан   |
| Пропранолол       | C   | Применение возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода                  |
| Пиндолол (вискен) | B   | Противопоказан   |
| Ацебуталол        | B   | Применение возможно в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода |
| Небиволол         |     | Применение возможно в том случае, если польза для матери превышает риск развития побочных эффектов у плода |

сходны и в то же время значительно отличаются от эффектов производных дигидропиридина. Так, верапамил и дилтиазем обладают отрицательным ино-, хроно- и дромотропным действием, т. е. способны снижать сократительную способность миокарда, уменьшать ЧСС и замедлять предсердно-желудочковую проводимость. Поэтому верапамил и дилтиазем иногда описываются в литературе как представители единой группы «кардиоселективных» (cardioselective) или «брадикардических» (heart rate-lowering) антагонистов кальция.

Нифедипин и другие производные дигидропиридина отличаются от верапамила и дилтиазема большей вазоселективностью. Они не оказывают клинически значимого действия на функцию синусового узла и предсердно-желудочковую проводимость. При лечении производными дигидропиридина ЧСС обычно не изменяется, но может и увеличиваться в результате рефлекторной активации симпатико-адреналовой системы в ответ на резкое расширение системных артерий. В отличие от верапамила и дилтиазема производные дигидропиридина неэффективны при пароксизмальной реципрокной АВ-узловой тахикардии, так как они не влияют на проведение импульса через АВ-соединение. Нифедипин, амлодипин, фелодипин и другие производные дигидропиридина иногда называют «вазоселективными» (vasoselecting) или «вазодилатирующими» (vasodilating) антагонистами кальция.

Антагонисты кальция подразделяют также на препараты первого, второго и третьего поколения (Т. Тоуа-Ока и W. Nayler, 1996 г.) К АК I поколения относят обычные таблетки и капсулы нифедипина, верапамила и дилтиазема, которые для поддержания постоянного эффекта необходимо назначать 3 или даже 4 раза в день. К недостаткам первой генерации АК относятся:

- быстрое начало действия, ведущее к нейрогуморальной активации;
- короткая продолжительность действия и необходимость многократного приема;
- низкая тканевая селективность;
- высокая степень пресистемного метаболизма и вариабельная биодоступность;
- большие колебания между максимальными и минимальными концентрациями на протяжении междозового интервала;
- высокая частота побочных эффектов.

Антагонисты кальция II поколения представлены лекарственными формами пролонгированного действия нифедипина, верапамила и дилтиазема, а также их новыми производными (нимодипин, нисолдипин). Специальные лекарственные формы тех же препаратов обладают спо-

собностью постепенно поступать в организм (лекарственные формы замедленного высвобождения). Примером последних служат многочисленные лекарственные формы нифедипина пролонгированного действия. Антагонисты кальция II поколения отличаются от препаратов-прототипов улучшенным фармакокинетическим профилем и более высокой селективностью. Т. Тоуа-Ока и W. Nayler подразделяют их на две подгруппы — Па и Пб. К подгруппе Па относятся ретардные формы АК I поколения, к Пб — препараты с иной химической структурой.

Несмотря на улучшенный фармакокинетический профиль и более высокую тканевую селективность, АК II поколения все же отличаются недостаточной предсказуемостью клинических эффектов, что объясняется их низкой биодоступностью (в пределах от 10 до 40 %), значительными колебаниями концентраций препарата в плазме крови в течение междозового интервала и внезапным прекращением действия, приводящим к быстрому исчезновению терапевтического эффекта. Большинство АК II поколения не обеспечивает стабильного терапевтического эффекта на протяжении суток, поэтому некоторым больным их приходится назначать 2 раза в день.

К антагонистам кальция III поколения относится амлодипин, который отличается важными фармакологическими особенностями:

- более предсказуемой эффективностью благодаря высокой биодоступности (60—80 %) и незначительными различиями между максимальной и минимальной концентрациями препарата в крови на протяжении суток;
- высокой тканевой селективностью, благодаря которой он практически не оказывает влияния на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атрио-вентрикулярную проводимость;
- сверхдлительным действием препарата — на протяжении более 24—36 ч, что не требует создания его ретардных форм.

Дилтиазем и большинство АК дигидропиридинового ряда противопоказаны во время беременности, т. к. в опытах на животных установлена их эмбриотоксичность.

При длительном лечении дилтиаземом, нифедипином и фелодипином, начатом в ранние сроки беременности, описаны случаи внутриутробной гибели плода и аномалии развития скелета у новорожденных.

Поскольку эти препараты небезопасны в I триместре беременности, их не рекомендуют назначать женщинам детородного возраста.

Вместе с тем дигидропиридины эффективно снижают артериальное давление у женщин в поздние

сроки беременности. В ряде исследований было показано отсутствие неблагоприятного влияния на плод и течение беременности данных препаратов при их назначении не ранее 21-й недели беременности.

Исключение составляют два препарата – верапамил и амлодипин (норваск). Тератогенные эффекты у этих препаратов не были выявлены ни в опытах на животных, ни в клинических исследованиях. Несмотря на это, применение данных препаратов в I триместре беременности не рекомендуется.

Какие дигидропиридиновые антагонисты кальция назначать?

Назначение препаратов короткого действия может ухудшить маточно-плацентарный кровоток, поэтому беременным должны назначаться препараты, обеспечивающие равномерный эффект, по крайней мере, в течение 24 часов. Это – антагонисты кальция II—III поколения.

Следует также помнить, что при назначении антагонистов кальция в поздние сроки беременности в высоких дозах, они тормозят сокращение матки и затрудняют родовую деятельность.

**$\alpha_1$ -адреноблокаторы** могут назначаться беременным с артериальной гипертензией. Назначают  $\alpha_1$ -адреноблокаторы беременным при тяжелой гипертензии в условиях стационара, поскольку препараты обладают таким нежелательным (особенно для беременных) побочным эффектом, как ортостатическая гипотония. При возникновении рефлекторной тахикардии на фоне приема  $\alpha_1$ -адреноблокаторов их комбинируют с  $\beta$ -адреноблокаторами.

Более предпочтительным у беременных представляется прием пролонгированных  $\alpha_1$ -адреноблокаторов – доксазозина (кардура, тонокардин), так как они действуют в течение суток, постепенно снижая АД. Лечение рекомендуется начинать с 1 мг 1 раз в сутки в течение одной или 2 недель для того, чтобы свести к минимуму возможность развития постуральной гипотензии. В течение последующих одной или 2 недель доза может быть увеличена до 2 мг в сутки. Средняя доза составляет 2—4 мг 1 раз в сутки. Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения доксазозина при беременности и в период лактации не проводилось. Применение у беременных и в период лактации возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери повышает потенциальный риск для плода или младенца. В экспериментальных исследованиях на животных препарат не оказывал тератогенного действия, но при применении его в исключительно высоких дозах наблюдалось снижение выживаемости плода. Указанные дозы при-

мерно в 300 раз превосходили максимальные рекомендуемые дозы для человека.

**Агонисты центральных  $\alpha_2$ -адреноблокаторов.** В настоящее время для лечения артериальной гипертензии у беременных широко используется метилдопа. Установлена его безопасность при длительном применении. Многие клиницисты отдают предпочтение метилдопе как средству первой очереди не только на основании сообщений о стабильности маточно-плацентарного кровотока и гемодинамики плода, но и на основании длительного наблюдения ограниченного числа детей, у которых не проявились никакие отсроченные неблагоприятные дефекты развития после лечения их матерей метилдопой во время беременности. Доза составляет от 750 мг до 4 г в сутки в 3—4 приема.

Вместе с тем, не надо забывать, что при длительном применении метилдопы, как и клофелин, вызывает задержку жидкости в организме, что нежелательно у беременных. В таких случаях агонисты центральных  $\alpha_2$ -адреноблокаторов должны комбинироваться с небольшими дозами мочегонных препаратов.

Клофелин безопасен для лечения беременных. Он в основном применяется в третьем триместре беременности и является препаратом выбора при лечении ПТБ, когда имеется высокая артериальная гипертензия, резистентная к лечению. Единственный эффективный метод лечения в этих случаях – это прерывание беременности. Клофелин дает возможность пролонгировать беременность до получения жизнеспособного ребенка, если нет выраженных нарушений функций почек, печени и других органов-мишеней.

Начальная доза 0,075 мг 3—4 раза в день. При недостаточной эффективности – 0,15 мг 3—4 раза в день. Поскольку клофелин задерживает жидкость, он обычно комбинируется с тиазидными диуретиками в небольших дозах. При недостаточном эффекте терапии клофелин добавляется к периферическим вазодилаторам – обычно антагонистам кальция дигидроперидинового ряда. Именно эта комбинация позволяла нам снизить артериальное давление и пролонгировать беременность у беременных с ПТБ на фоне препаратов, улучшающих реологические свойства крови, на фоне комплексного лечения гестоза. После родов (если это был ПТБ) артериальное давление постепенно снижается, клофелин отменяется и больные какое-то время, до нормализации артериального давления, принимают антагонисты кальция.

Согласно данным Европейских рекомендаций 2007 г. в неотложных случаях АД может быть снижено с помощью внутривенного введения

лабеталола, перорального приёма метилдопы или нифедипина. Внутривенное введение гидралазина больше не рекомендуется, так как оно часто сопровождается нежелательными перинатальными эффектами. Внутривенная инфузия натрия нитропруссиды остается методом выбора в лечении гипертонических кризов, хотя длительное применение препарата повышает риск интоксикации плода цианидами, так как нитропруссид натрия метаболизируется до тиоционата. При преэклампсии, осложнившейся отёком лёгких, препаратом выбора является нитроглицерин.

У беременных в родах могут быть использованы ганглиоблокаторы (арфонад, бензогексоний, пен-тамин) для управляемой нормотонии.

Для профилактики эклампсии и лечения судорог у беременных используется сернокислая магнезия.

#### РОДОРАЗРЕШЕНИЕ

— Подавляющее большинство осуществляется через естественные родовые пути. При недостаточной эффективности лечения — исключение 2-го периода родов.

— Показание к кесареву сечению: преждевременная отслойка плаценты, отслойка сетчатки.

— Вне зависимости от происхождения артериальной гипертензии при ее резистентности в сочетании с тяжелыми изменениями глазного дна; при развитии сердечной, коронарной, или почечной недостаточности; при возникновении нарушений мозгового кровообращения с угрозой кровоизлияния в мозг необходимо прерывание

беременности по жизненным показаниям, в ранние сроки посредством операции искусственного аборта, позже — путем абдоминального кесарева сечения и лучше после снижения артериального давления до уровня, близкого к нормальному (если это возможно).

#### ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТЕНЗИИ ВО ВРЕМЯ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Матери с артериальной гипертензией могут кормить ребёнка грудью. Однако все изучавшиеся антигипертензивные препараты выделяются в грудное молоко. Поэтому матерям с гипертензией I стадии разумнее воздержаться от приема препаратов при условии тщательного наблюдения за АД. Однозначно при грудном вскармливании женщина не должна принимать ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II, исходя из сообщений об их нежелательных эффектах на почки плода и новорожденных. Диуретики могут уменьшать объём молока и угнетать лактацию. Есть данные, что атенолол, метопролол, надолол накапливаются в грудном молоке. Не рекомендуется применять высокие дозы β-адреноблокаторов у кормящих женщин. Метилдопа в послеродовом периоде может провоцировать депрессию у матери. Информация о влиянии антагонистов кальция на грудное вскармливание практически отсутствует.

У вскармливаемых грудью детей, матери которых принимают антигипертензивные средства, следует вести тщательное наблюдение за возможным появлением нежелательных эффектов.

#### Литература

1. *Ванина Л. В.* Беременность и сердечно-сосудистая патология. — М.: Медицина. — 1993.
2. *Елисеев О. М.* Сердечно-сосудистые заболевания у беременных. — М.: Медицина. — 1983.
3. *Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В.* Лечение и профилактика артериальной гипертензии, вызванной беременностью // Кардиология. — № 6. — 1997.
4. *Шехтман М. М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М., 1999.
5. *Ткачёва О. Н., Мурашко Л. Е., Верткин А. Л., Тумбаев И. В.* Антигипертензивная терапия бета-адреноблокаторами при артериальной гипертензии беременных: за и против // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — № 2. — 2003.
6. Заключение экспертов Европейского общества кардиологов по ведению беременных женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — № 1. — 2006.
7. Рекомендации 2007 года по лечению артериальной гипертензии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2008. — № 1—2: приложение.

