ПЕРСПЕКТИВЫ ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Ткачева О.Н., Барабашкина А.В., Разгуляева Н.Ф., Васильева А.В.

На сегодняшний день общепризнано, что эффективность антигипертензивной терапии определяется не только способностью обеспечить адекватный контроль АД, но и позитивными сосудистыми метаболическими эффектами, позволяющими влиять на патогенетические звенья артериальной гипертонии (АГ) и обеспечивать органопротекцию [1, 2]. Представляется, что большие перспективы для успешного использования при фармакотерапии АГ в период беременности имеет высокоселективный β1-адреноблокатор Небилет (небиволол), в полной мере соответствующий указанным требованиям и прекрасно зарекомендовавший себя в кардиологической практике [1, 3]. Важными преимуществами этого препарата, особенно если говорить об АГ в период гестации, являются его способность эффективно корригировать дисфункцию эндотелия (ДЭ) и оказывать позитивное влияние на системную и внутриорганную гемодинамику [4-9]. Применение препарата при беременности разрешено Фармацевтическим комитетом РФ.

Целью нашего исследования явилось наблюдение за эффективностью небиволола при лечении АГ беременных по данным мониторирования состояния сердечно-сосудистой системы и почек.

Материал и методы

В открытое нерандомизированное контролируемое исследование было включено 80 женщин 18-42 лет (Me – 30 лет, интерквартильный размах от 26 до 34 лет) с наличием АГ в период беременности. Группу лечения Небилетом (небиволол) производства компании «Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ») составили 42 беременные 18-40 лет (Me – 30 лет, 25-75%: 27 лет – 33 года); группу лечения препаратом Допегит (метилдопа) производства компании «Эгис» – 24 пациентки 20-42 лет (Me – 30 лет, 25-75%: 26 лет – 33 года); группу сравнения – 14 женщин 22-39 лет, Me – 29 лет (25-75%: 26-34 года), не получавших по различным причинам систематизированной антигипертензивной терапии. Изучение в динамике состояния сердечно-сосудистой системы и почек в течение года после родов у женщин, имевших в период беременности АГ, проведено у 54 пациенток 18-39 лет (Me – 28 лет, 25-75%: 24-32 года). Комплексное обследование осуществлялось через 3, 6, 12 месяцев после родов. Группа наблюдавшихся после родов была неоднородна: подгруппу А составили женщины, получавшие в период гестации антигипертензивную терапию Небилетом, подгруппу Б – пациентки, не принимавшие в период гестации Небилет. В контрольную группу вошли 22 практически здоровые небеременные женщины 20-40 лет, Me – 31 год, 25-75%: 26 лет – 34 года.

Набор обследуемых производился в родильном доме и женской консультации Владимирской областной клинической больницы. В ходе исследования использовались классификация и критерии диагностики АГ в период беременности, предложенные американскими экспертами Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000 [10]. В соответствии с указанной классификацией выделяли следующие клинические формы АГ беременных: хроническую гипертензию (ХАГ), гестационную гипертензию (ГАГ), преэклампсию (ПЭ) и преэклампсию, наслоившуюся на хроническую гипертензию (ХАГ+ПЭ); АГ диагностировали при уровне АД ≤140/90 мм рт. ст. Критериями включения в исследование являлись наличие ГАГ или ХАГ, а также II-III триместр гестации. Критерии невключения в исследование: симптоматическая АГ, заболевания почек, протеинурия, пороки сердца, сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, ожирение III-IV, психические заболевания. Критериями исключения из исследования являлось выявление побочных неблагоприятных эффектов препаратов Небилет и Допегит и несоблюдение режима приема препарата. Небилет, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата, назначался в дозе 2,5-7,5 мг/сутки, однократно, в режиме монотерапии. Препарат Допегит применялся в суточной дозе 500-1000 мг также в режиме монотерапии.

Всем пациенткам основной и контрольной групп проводилось клиническое обследование (анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальный осмотр), а также стандартное для лечебно-профилактического учреждения первого уровня лабораторно-диагностическое исследование: контроль АД, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, анализ мочи по Зимницкому, проба Реберга, электрокардиограмма, ультразвуковое исследование плода с оценкой маточно-плацентарного кровотока, кардиотокография. Кроме того, дополнительно в динамике производилась комплексная оценка состояния сердечно-сосудистой системы и почек. Мониторировались эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) плечевой артерии, суточная экскреция альбумина с мочой, внутрипочечная гемодинамика (ВПГ), параметры состояния центральной, периферической гемодинамики и миокарда. Оценка изучаемых параметров осуществлялась до

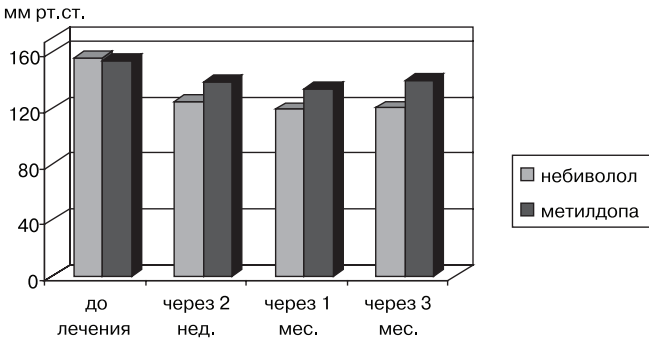

Рис. 1. Динамика САД у беременных с АГ на фоне лечения небивололом.

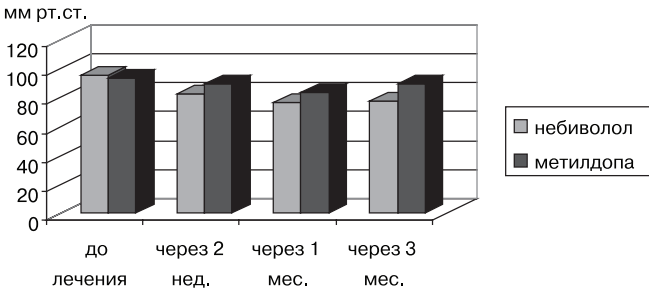

Рис. 2. Динамика ДАД у беременных с АГ на фоне терапии небивололом.

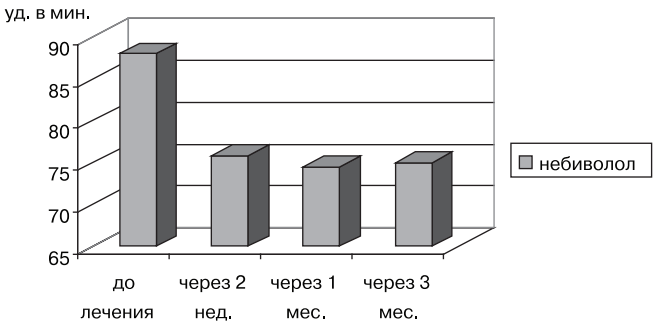

Рис. 3. Динамика ЧСС у беременных с АГ на фоне терапии небивололом.

включения в исследование, а также на фоне фармакотерапии: через 2 недели, 1 месяц и 3 месяца от начала лечения.

Для оценки ЭЗВД проводили пробу с реактивной гиперемией плечевой артерии. Плечевая артерия визуализировалась при сканировании в продольном сечении на несколько сантиметров выше локтевого сгиба, изменения диаметра сосуда и максимальной линейной скорости кровотока регистрировались с помощью электронного линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой, изображение синхронизировалось с ЭКГ, записывалось на видеокассету. Компрессию при проведении пробы с реактивной гиперемией сохраняли 4 минуты, диаметр плечевой артерии измеряли по видеозаписи в исходном состоянии и через 60 секунд после реактивной гиперемии. Оценивались следующие количественные параметры: систолическая скорость кровотока в состоянии покоя (v1), систолическая скорость кровотока, измеренная сразу после декомпрессии (v2), диаметр плечевой артерии в состоянии покоя, до проведения пробы (d1), диаметр через 60 с после декомпрессии (d2), прирост диаметра плечевой артерии – ЭЗВД. Методика оценки состояния ВПГ предложена нами ранее для диагностики доклинической стадии диабетической нефропатии [11]. В настоящем исследовании мы анализировали качественные и количественные параметры спектров допплеровского сдвига частот (СДСЧ), зарегистрированных в междолевых артериях почек. Количественный анализ СДСЧ включал измерение линейных скоростей кровотока: максимальной систолической (Vmax), конечной диастолической (Vmin), усредненной по времени максимальной скорости кровотока (TAMx). Кроме того, рассчитывались индекс резистивности (индекс периферического сосудистого сопротивления) RI=(Vmax-Vmin)/Vmax и пульсационный индекс PI=(Vmax-Vmin)/TAMx. Во всех случаях исследовались обе почки, кровоток изучался, как минимум, в трех артериальных зонах. С целью исследования центральной, периферической гемодинамики и миокарда проводили эхокардиографическое исследование по стандартной методике. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R., Reichek N., 1977: ММЛЖ = 1,04· [(КДР + ТМЖПд + ТЗСЛЖд)3 – КДР3]–13,6 г, вычисляли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ), систолический индекс (СИ), ударный индекс (УИ). Увеличение ИММ диагностировали при значениях свыше 80 г/м^2 [9], гипертрофию миокарда – при значениях свыше 110 г/м^2 [2]. Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) рассчитывали по формуле: ОПСС = среднее АД / МО·80 дин·с$^{-1}$·см$^{-5}$, где среднее АД = ДАД+(САД–ДАД)/3 мм рт. ст. Все ультразвуковые исследования проводились с помощью дуплексного сканирования в режиме цветового допплеровского картирования на аппаратах «Acuson 128xp/10c» и «Aloka SSD-4000». Определение суточной экскреции альбумина с мочой выполнялось на биохимическом анализаторе «Spectrum Abbott» (США) колориметрическим методом с помощью набора «Pyrogallol Red Total protein test kit» фирмы «Bio-Rad» (Германия). Статистическую обработку полученных результатов проводили в системе статистического анализа STATISTICA (пакет прикладных программ STATISTICA фирмы StatSoft Inc., США, версия 6.0). Описательная статистика включала следующие показатели: медиана (Me), интерквартильный размах (25-75%); для сравнения групп рассчитывали уровень статистической значимости (p), различия групп при $p<0,05$ считали статистически значимыми, при $p<0,001$ – статисти-

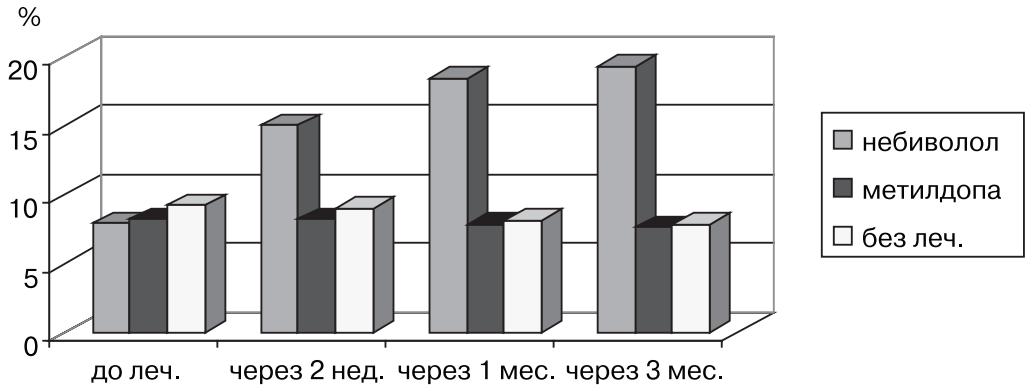

Рис. 4. Динамика ЭЗВД у беременных с АГ на фоне лечения небивололом.

чески высокозначимыми. Сравнение независимых групп по количественному признаку выполнялось с использованием U критерия Манна-Уитни, по качественному – с использованием метода проверки нулевой статистической гипотезы, метода анализа таблиц 2х2 и точного критерия Фишера. Сравнение зависимых групп выполнялось с использованием критерия Вилкоксона для количественных признаков и критерия Мак-Немара для качественных признаков.

Результаты и обсуждение

В группе лечения Небилетом приверженность к лечению была высокой, успешно закончили исследование 40 пациенток, две женщины из исследования выбыли. На фоне лечения Небилетом, по данным кардиотокографии и ультразвукового исследования плода, не выявлялось снижения ЧСС плода, а также нарушений фето-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока. В группе лечения Небилетом у всех 40 женщин (100,0%) к настоящему времени произошли срочные роды без осложнений, родился 41 живой ребенок (одна двойня), вес новорожденных составил: Me-3287 г (25-75%: 2950-3550 г), оценка по шкале APGAR не ниже 7/8 баллов. Умеренно выраженная гипотрофия плода диагностирована в 4 случаях, при этом вес новорожденных был не ниже 2400 г. В группе лечения Небилетом ни у одной беременной не отмечено развития/наслоения ПЭ с возрастанием срока гестации. Дети, родившиеся от женщин, которые лечились в период беременности Небилетом, находятся под наблюдением участковых педиатров и проходят регулярное целенаправленное обследование в Областной детской консультативной поликлинике. Кроме стандартного клинико-диагностического обследования для детей первого года жизни, в комплекс наблюдения включены консультации кардиолога, невропатолога, проведение электрокардиографии, эхокардиографии и нейросонографии. К настоящему времени состояние здоровья, рост и развитие наблюдаемых детей не имеют значимых отклонений от нормы. За состоянием здоровья 15 детей, первыми родившихся в группе лечения Небилетом, указанное наблюдение проведено уже в течение 18 месяцев.

В группе лечения Допегитом беременность закончилась срочными родами у 17 из 24 женщин (70,8%). Преждевременные роды наступили у 6 женщин, у одной беременной произошел поздний выкидыш. Всего родилось 20 живых детей (одна двойня), два плода погибли антенатально, трое новорожденных умерли в раннем неонатальном периоде. Масса тела детей при рождении, включая мертворожденных, составила: Me – 2712 г (25-75%: 2480-3055 г), с признаками внутриутробной задержки развития плода родились 9 детей. В III триместре у 8 беременных развилась (наслоилась) ПЭ. В группе сравнения беременность закончилась срочными родами у 11 из 14 наблюдавшихся (78,6%). У трех пациенток роды были преждевременными. Живых детей родилось 12, два ребенка из двойни погибли в раннем неонатальном периоде, антенатальная гибель плода произошла у одной беременной. Вес новорожденных, включая мертворожденного, составил в целом по группе: Me – 2753 г (25-75%: 2510-3112 г). Признаки гипотрофии плода отмечены в 6 случаях, развитие/наслоение ПЭ – у 5 женщин.

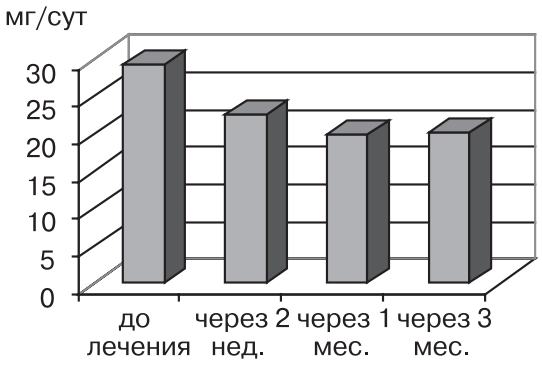

Рис. 5. Динамика суточной экскреции альбумина с мочой у беременных с АГ на фоне терапии небивололом.

Таблица 1

Динамика состояния внутрипочечного кровотока у беременных с АГ на фоне терапии небивололом

Параметр	До лечения	Через 2 нед.	Через 1 мес.	Через 3 мес.
PI	1,21; 1,08-1,37	1,05; 0,98-1,10	1,00; 0,95-1,08	0,98; 0,90-1,08
RI	0,67; 0,62-0,72	0,63; 0,60-0,65	0,60; 0,58-0,62	0,61; 0,57-0,63

Примечание: PI - пульсационный индекс, RI – индекс резистивности.

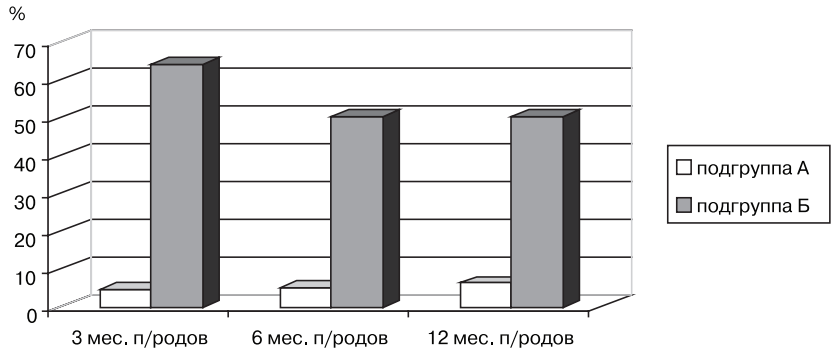

Рис. 6. Частота выявления МАУ после родов.

Динамика САД и ДАД на фоне терапии Небилетом в сравнении с изменением этих параметров в группе лечения препаратом метилдопа представлена на рис. 1 и 2. Антигипертензивный эффект Небилета оказался более выраженным, чем у метилдопы, в ходе лечения Небилетом статистически высокозначимое снижение САД и ДАД происходило уже через 2 недели от начала фармакотерапии ($p<0,001$). В нашем исследовании зарегистрировано, кроме того, ожидаемое умеренно выраженное отрицательное хронотропное влияние Небилета, ($p<0,001$, рис. 3). Достаточное устойчивое антигипертензивное действие, мягкий хронотропный эффект и хорошая переносимость Небилета отмечены всеми исследователями, изучавшими влияние препарата при лечении эссенциальной АГ [1, 5-9]. Ссылок на наблюдение за эффектами Небилета при лечении АГ в период беременности в доступной литературе мы не встретили, однако на возможность применения препарата в качестве антигипертензивного средства при АГ беременных указывается ведущими акушерами-гинекологами [12].

Позитивное воздействие Небилета на функцию эндотелия оказалось ярко выраженным. На рис.4 представлено сопоставление динамики ЭЗВД у беременных в группе лечения Небилетом и в двух других группах. На фоне лечения Небилетом ЭЗВД значительно возрастала (в 1,9 раза) уже через две недели от начала терапии ($p<0,001$). Спустя месяц от начала приема Небилета эндотелиальная функция (ЭФ) восстанавливалась – значения ЭЗВД повысились в 2,3 раза и стали сопоставимы, по нашим данным, со значениями этого показателя у женщин с физиологически протекающей беременностью (Me – 20,3%; 25-75%: 18,0-22,6%). В группе лечения Допегитом и группе сравнения, напротив, с увеличением срока гестации наблюдалась тенденция к нарастанию дисфункции эндотелия (ДЭ), через 3 месяца от начала наблюдения ЭЗВД статистически значимо снижалась по сравнению с исходным уровнем ($p=0,042$ и $p=0,025$ соответственно). Эффективность Небилета в коррекции ДЭ доказана у больных с эссенциальной АГ, ИБС и АГ, СД и АГ [1, 3-5, 13-15]. В нашем наблюдении, однако, ЭЗВД на фоне лечения Небилетом возрастала гораздо значительнее, нежели в сообщениях указанных исследователей. Данный факт можно объяснить тем, что наблюдаемыми в данном случае были молодые женщины, у которых эндотелий сохранен и способен к восстановлению своей функции в полной мере. По нашему мнению, возможность коррекции ДЭ, ключевого звена гипертензивных нарушений и их осложнений в период беременности,

Таблица 2

Динамика состояния центральной, периферической гемодинамики и миокарда на фоне терапии небивололом

Параметр	До лечения	Через 2 нед.	Через 1 мес.	Через 3 мес.
ОПСС, дин·с·см$^{-5}$	1219; 1092-1406	1132; 995-1284	1052; 912-1198	1020; 896-1190
ИММ, г/м^2	82,8; 74,0-92,0	80,5; 72,0-87,0	77,0; 70,2-84,0	77,1; 68,1-84,5
СИ, л/мин•м^2	3,60; 3,14-4,05	3,50; 3,08-4,20	3,50; 3,09-4,07	3,69; 3,19-4,40
УИ, мл/м^2	40,3; 33,5-49,0	45,3; 37,5-52,0	49,0; 41,0-53,4	48,0; 40,0-53,0
ФВ, %	69; 65-72	71; 66-76	71; 66-77	71; 67-75

Таблица 3

Динамика ЭЗВД в течение первого года после родов

Показатель	Подгруппа А	Подгруппа Б	p
ЭЗВД через 3 мес. п/родов, %	18,2; 14,3-21,0	7,9; 6.7-11,1	<0,001
ЭЗВД через 6 мес. п/родов, %	16,0; 14,7-17,1	8,2; 6,8-11,6	<0,001
ЭЗВД через 12 мес. п/родов, %	14,6; 10,0-17,9	8,1; 6,5-12,0	0,01

Примечание: уровень p определялся с помощью U критерия Манна-Уитни.

Таблица 4

Динамика уровня суточной экскреции альбумина с мочой в течение первого года после родов

Суточная экскреция альбумина с мочой	Подгруппа А	Подгруппа Б	p
через 3 мес. п/родов, мг/сут.	22,1; 16,6-28,0	35,2; 28,0-45,4	<0,001
через 6 мес. п/родов, мг/сут.	21,1; 17,5-25,0	34,2; 27,8-45,0	<0,001
через 12 мес. п/родов, мг/сут.	20,0; 14,9-26,9	35,0; 26,4-46,2	0,005

Примечание: уровень p определялся с помощью U критерия Манна-Уитни.

является значимым вкладом в патогенетическое лечение АГ беременных. Установлено, что увеличение ЭЗВД на фоне терапии Небилетом сопровождается статистически значимым повышением активности eNOS в культуре клеток и возрастанием уровня стабильных метаболитов NO в сыворотке крови [1]. Представляется существенным, если говорить о состоянии беременности, что вазодилатирущий эффект Небилета носит характер генерализованного, проявляясь в различных регионах сосудистого и микроциркуляторного русла [4]. Кроме того, немаловажно, что, восстанавливая равновесие в системе оксида азота, Небилет, по мнению ряда исследователей, оказывает выраженное протективное действие и может благоприятно влиять на ближайший и отдаленный прогноз [1, 13, 14].

Важным эффектом Небилета, непосредственно связанным с позитивным влиянием на ЭФ, представляется установленное нами нефропротективное действие препарата. Динамика уровня суточной экскреции альбумина с мочой в ходе лечения Небилетом демонстрируется на рис. 5, в ходе лечения Небилетом альбуминурия статистически значимо снизилась уже через две недели ($p<0,001$) и достигла минимальных значений через 1 месяц. Важно, что нефропротективный эффект сохранялся и через 3 месяца от начала фармакотерапии при возрастании срока беременности. В группе лечения Небилетом на фоне терапии отмечалось уменьшение числа пациенток с микроальбуминурией (МАУ): до начала лечения МАУ выявлялась у 16 женщин (40,0%), через 1 месяц уровень экскреции альбумина с мочой нормализовался у всех беременных. Среди 40 беременных, получавших Небилет, ни в одном случае с увеличением срока гестации не развилась протеинурия. В группе лечения Допегитом и группе сравнения, напротив, отмечена отрицательная динамика функционального состояния почек: до начала фармакотерапии МАУ была зарегистрирована в этих группах соответственно в 37,5% и в 28,6% случаев, через месяц от начала наблюдения МАУ выявлялась уже у 75% и 66,7% беременных. В группе женщин, лечившихся Допегитом, в III триместре у 8 из 24 беременных развилась протеинурия; в группе пациенток, не лечившихся систематически, протеинурия в III триместре выявлялась у 5 из 14 беременных. Ссылок на изучение уровня экскреции альбумина с мочой при АГ беременных, в том числе на фоне лечения, мы не встретили. Однако в рандомизированном двойном-слепом контролируемом исследовании показано, что у пациентов с АГ и СД II типа в ходе терапии Небилетом статистически значимо снижается уровень экскреции альбумина с мочой [16]. Нормализацию уровня альбуминурии на фоне лечения Небилетом у пациентов с эссенциальной АГ наблюдали Н.И. Громнацкий, Д.А. Васильева [6], М.В. Леонова и соавт. [15]. Авторы связывают полученные результаты с улучшением ЭФ почечных сосудов, что сопровождается снижением их резистентности, уменьшением внутриклубочкового давления и степени ультрафильтрации.

В ходе терапии Небилетом отмечена четкая тенденция к снижению и нормализации периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий. В табл. 1 представлена динамика состояния ВПГ у беременных с АГ на фоне лечения Небилетом. Через месяц от начала лечения состояние ВПГ окончательно нормализовалось: значения PI и RI при нормально протекающей беременности, по нашим данным: Me – 0,99 (25-75%: 0,96-1,02) и Me – 0,59 (25-75%: 0,57-0,61) соответственно. До начала наблюдения признаки повышения периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий выявлялись у 50% беременных, через 2 недели – только у 7,5%, через 1 месяц – ни в одном случае. Исследования, в которых состояние ВПГ оценивается на фоне лечения АГ, немногочисленны, при АГ беремен-

Таблица 5

Распределение количественных параметров, оценивавшихся при изучении кровотока в междолевых артериях почек после родов

Показатель	Подгруппа А	Подгруппа Б	Контрольная группа
Vmax, см/с	31; 28-34	32; 28-36	33; 32-35
Vmin, см/с	12; 11-13	11; 9-14	13; 12-14
TAMx, см/с	19; 17-22	18; 16-21	21; 19-22
PI	0,98; 0,93-1,03	1,16; 1,04-1,34	1,00; 0,97-1,04
RI	0,61; 0,59-0,63	0,66; 0,62-0,71	0,60; 0,58-0,62

ных – единичны. В доступной литературе нам встретилась только одна работа, в которой автор использовала ультразвуковое исследование внутрипочечных артерий и отметила признаки существенного улучшения ВПГ на фоне терапии трансдермальным нитроглицерином [17]. Выявление в нашем наблюдении на фоне терапии Небилетом факта нормализации значений индексов, характеризующих состояние ВПГ, мы расценили как важный позитивный эффект препарата, так как это свидетельствует о восстановлении функционального статуса почек. Кроме того, существует точка зрения, что у пациенток с повышением периферического сосудистого сопротивления в системе почечных артерий ухудшается прогноз течения беременности и родов [17, 18]. Следовательно, нормализация ВПГ может иметь положительное прогностическое влияние.

Таблица 2 демонстрирует распределение количественных параметров, характеризующих изменение состояния системной гемодинамики и миокарда на фоне лечения Небилетом. Отмечена четкая тенденция к снижению ОПСС – уже через 2 недели от начала фармакотерапии оно статистически высокозначимо снижалось ($p<0,001$), через месяц – понизилось на 15,9%. К положительным гемодинамическим эффектам Небилета относится и выявленное на фоне терапии статистически значимое возрастание УИ: через 2 недели – на 12,4% ($p=0,02$), через 1 месяц – на 21,6% ($p<0,001$). Позитивное воздействие препарата на гемодинамику у беременных особенно важно, так как способствует нормальному функционированию системы мать-плацента-плод [10]. Отчетливой динамики СИ в нашем наблюдении не отмечено, ФВ несколько возрастала, но различия не были статистически значимыми. Такие данные также могут быть расценены как позитивные, так как, по нашим данным, у беременных с АГ, не лечившихся Небилетом, с возрастанием срока гестации наблюдалась четкая отрицательная динамика – снижение значений ФВ, УИ и СИ. Несомненно важным результатом представляется выявление тенденции к снижению ИММ. Через 1 месяц от начала терапии Небилетом ИММ снизился на 7,5%, оставаясь на том же уровне и через 3 месяца лечения. Мы расценили достигнутый эффект как клинически важный, так как у женщин с АГ в период беременности, не получавших Небилет, с возрастанием срока гестации ИММ статистически значимо увеличивался. Известно, что повышение массы миокарда левого желудочка увеличивает риск развития серьезных кардиоваскулярных событий в общей популяции [1, 19, 20], в 2003 году итальянские ученые впервые показали, что неадекватное повышение ИММ при гестационной АГ – независимый фактор риска неблагоприятных исходов беременностей и родов [21]. Одновременно доказано, что регресс массы миокарда на фоне антигипертензивной терапии может существенно улучшать прогноз у больных с АГ [1, 19, 20]. Результаты многоцентрового открытого исследования, в котором изучалось влияние Небилета, в том числе, на морфофункциональные показатели сердца у больных с эссенциальной АГ, свидетельствуют о статистически значимом снижении ИММ (на 11,4%) через 6 месяцев фармакотерапии [22].

При первой же оценке полученных результатов комплексного обследования в течение года после родов у женщин, имевших в период беременности АГ, стало понятно, что по состоянию функции эндотелия подгруппы А (получали в период гестации Небилет) и

Таблица 6

Распределение значений количественных параметров, изучавшихся при оценке состояния системной гемодинамики и миокарда после родов

Показатель	Подгруппа А	Подгруппа Б	Контрольная группа
ОПСС, дин·с·см$^{-5}$	1223; 1029-1379	1573; 1364-1735	1115; 1003-1212
ИММ, г/м^2	70,5; 62,2-78,0	88,1; 78,2-98,9	63,0; 56,7-69,3
СИ, л/мин•м^2	3,40; 2,98-3,89	3,34; 2,93-3,80	3,50; 3,10-3,80
УИ, мл/м^2	42,0; 38,8-47,6	42,1; 37,6-48,3	40,3; 34,4-44,6
ФВ, %	72; 67-77	71; 67-74	71; 67-75

Б (не получали Небилет) резко различаются: в подгруппе А снижение значений ЭЗВД (<12,3%, по вычисленному в нашем исследовании интервалу нормы), то есть наличие признаков ДЭ, выявилось у 7 из 24 пациенток (29,2%), в подгруппе Б – у 24 из 30 наблюдаемых (80,0%), p<0,001. Таблица 3 демонстрирует параметры распределения значений ЭЗВД, полученных в подгруппах А и Б основной группы при мониторировании функции эндотелия. Значения ЭЗВД в подгруппе А были статистически значимо выше в течение всего периода наблюдения, чем значения этого параметра в подгруппе Б, в которой стабильно регистрировались признаки выраженной ДЭ: значения ЭЗВД были в 2,1 раза ниже, чем в контрольной группе (p<0,001). МАУ была зарегистрирована у 19 наблюдавшихся: в подгруппе А – у 2 из 23 женщин (8,7%), в подгруппе Б – у 17 из 29 пациенток (58,6%), p<0,001. Динамику уровня альбуминурии представляет табл. 4. Уровень суточной экскреции альбумина с мочой в подгруппе А в целом в течение всего периода наблюдения находился в пределах нормы, в подгруппе Б был статистически значимо выше, чем в подгруппе А. В подгруппе Б МАУ отмечалась у 17 пациенток из 29 (58,6%). Рисунок 6 демонстрирует частоту выявления МАУ на протяжении всего периода наблюдения. Статистический анализ выявил значимое различие между частотой выявления МАУ в подгруппах А и Б (точный критерий Фишера, p<0,001). Результаты оценки ВПГ (табл. 5) свидетельствовали, что у пациенток, получавших в период гестации Небилет (подгруппа А), параметры ВПГ находились в пределах нормы и статистически значимо не отличались от таковых в контрольной группе (p>0,05). В подгруппе Б выявлено статистически значимое повышение, по сравнению с контрольной группой и подгруппой А, значений PI и RI (p=0,002 и p=0,004 соответственно), что указывает на наличие признаков нарушения ВПГ. Статистически высокозначимо различались подгруппы А и Б по значениям ОПСС и ИММ (табл. 6), p<0,001. Следует отметить, что в подгруппе Б значения ОПСС и ИММ (Me) оказались также статистически высокозначимо увеличены (на 41,1% и 39,8% соответственно) по сравнению со значениями этого параметра в контрольной группе (p<0,001). Вместе с тем, по таким показателям, как СИ, УИ и ФВ, значимых различий между сопоставлявшимися группами не отмечено (p>0,05). В доступной литературе мы не встретили указаний на исследования, в которых бы оценивалось влияние антигипертензивной терапии в период гестации на состояние сердечно-сосудистой системы и почек у женщин после родов. По нашему мнению, патогенетическое лечение АГ беременных лекарственными средствами, восстанавливающими функцию эндотелия и, соответственно, оказывающими органопротективный эффект, не только способствует более благоприятному течению беременности и родов у пациенток с АГ, но и позитивно влияет на ближайший прогноз.

Таким образом, наблюдение за эффектами Небилета при лечении АГ в период беременности продемонстрировало, что препарат эффективен как антигипертензивное средство, восстанавливает функцию эндотелия, оказывает нефро- и кардиопротективное действие, а также благоприятно влияет на центральную, периферическую и внутрипочечную гемодинамику. В ходе исследования не отмечено негативного влияния препарата на плод, а также на состояние здоровья, рост и развитие детей. Применение Небилета в нашем наблюдении предотвращало развитие (наслоение) преэклампсии и осложнений, свойственных АГ беременных – внутриутробной задержки развития и гибели плода, а также преждевременных родов. В течение первого года после родов у женщин, получавших в период беременности Небилет, показатели артериального давления, функции эндотелия и почек, состояние внутрипочечной гемодинамики и миокарда оказались значительно меньше отклонены от нормы, чем у пациенток, лечившихся препаратом метилдопа или у женщин, не получавших систематического лечения какими-либо антигипертензивными средствами. В связи с изложенным представляется, что небиволол имеет большие перспективы для успешного использования при фармакотерапии в период гестации, его применение позволит расширить небольшой в настоящее время спектр лекарственных средств для патогенетически обоснованного эффективного лечения АГ в период беременности.

Литература

1. Небиеридзе Д.В., Оганов Р.Г. Метаболические и сосудистые эффекты антигипертензивной терапии. – М.: Универсум Паблишинг, 2005. – 104 с.
2. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertension. – 2003. – V.21. -№6. – P.1011-1053.
3. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции // Фарматека. – 2004. - №6. – С.62-72.
4. Dawes M., Brett S.E., Chowienczyk P.J. et al. The vasodilator action of nebivolol in forearm vasculature of subjects with essential hypertension // British J. Clin. Pharmacol. – 1999. – V.48. – P.460-463.
5. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol Reverses Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. A Randomized, Double Blind, Crossover Study // Circulation. – 2001. – V. 104. – P. 511.
6. Громнацкий Н.И., Васильева Д.А. Влияние небиволола на динамику микроальбуминурии, почечный кровоток и суточный профиль АД у больных артериальной гипертонией // Кардиология. – 2002. - №9. – С.53-56.
7. Van Nueten L., Taylor F.R., Robertson J.I.S. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomized trial // J. Hum. Hypertens. – 1998. – V.12. – P.135-140.
8. Eichstadt H., Kaiser W., Mickel M. et al. Haemodynamic measurements in patients under the beta-1 receptor blocker nebivolol // Perfusion. – 1997. – V.12. – P.449-454.
9. Пшеницин А.И., Чигинева В.В., Золозова Е.А. и соавт. Клинико-гемодинамическая и противоишемическая эффективность небивалола у больных с мягкой и умеренной формами артериальной гипертонии // Кардиология. - 2001. - №3. - С. 36-40.
10. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2000. – V.183. – №1. – P.1-22.
11. Барабашкина А.В. Комплексная оценка состояния артериального русла у больных сахарным диабетом с помощью ультразвуковых методов исследования: Дис... к. м. н. // М., Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН. - 1997. – 180 с.
12. Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии. Под ред. Кулакова В.И., Серова В.Н., Барашнева Ю.И. – М., Изд. Дом «ГЭОТАР-МЕД», 2004, с. 66.
13. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Новые стратегии ангиопротективной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией // Росс. кард. журн. – 2005. - №1. – С.47-54.
14. Ольбинская Л.И., Хапаев Б.А., Вартанова О.А. Базальная и стимулированная активность гуанилатциклазы у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией: влияние долгосрочной терапии β-адреноблокатором небивололом // Кардиология. – 2000. - №8. – С.8-12.
15. Леонова М.В., Еремина Ю.Н., Намсараев Ж.Н. и др. Дисфункция эндотелия и небиволол // Трудный пациент. – 2006. - №3. – С.14-18.
16. Fogari R., Zoppi A. Lazzari P. et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes // J. Hum. Hypertens. – 1997. – V.11. – P.753-757.
17. Зозуля О.В. Течение гипертонической болезни у беременных. Механизмы развития, ранняя диагностика и профилактика осложнений: Дис... д. м. н. // М., ММА им. И.М. Сеченова. - 1997. – 345 с.
18. Thaler I., Weiner Z., Itskovitz J. Renal artery flow velocity waveforms in normal and hypertensive pregnant woman // Am. J. Hypertens. - 1992. – V.6(1). – P.402-405.
19. Dahl f B., Devereux R.B., Kjelddsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the LIFE study: a randomized trial against atenolol // Lancet. – 2002. – V.359. – P.995-1003.
20. Конради А.О., Яковлева О.И., Емельянов И.В. и др. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. Эпидемиология, факторы риска, патогенез, прогностическое значение и подходы к терапии. В кн.: Клиническая и экспериментальная кардиология/ Под ред. Шляхто Е.В. Санкт-Петербург, 2005. - С.26-45.
21. Novelli G.P., Valensise H., Vasapollo B. et al. Left Ventricular Concentric Geometry as a Risk Factor in Gestational Hypertension // Hypertension. – 2003. – V.41. – P.469.
22. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Клиническая эффективность нового β-адреноблокатора небиволола у больных артериальной гипертонией (результаты многоцентрового исследования) // Кардиология. – 2000. - №9. – С.27-32.

Поступила 30/07-2006