

*АО «Медицинский Университет Астана»
Кафедра клинической фармакологии
интернатуры*

**Тема: КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ.
РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ САХАРНОГО
ДИАБЕТА (В Т.Ч. ГЕСТАЦИОННОГО) У БЕРЕМЕННЫХ**

*Выполнила: Маммаджанова Р.Р.
группа 661*

Проверила: Жаменкенова А.А

ОПРЕДЕЛЕНИЕ:

- ⊙ **Артериальная гипертензия** – определяется как систолическое АД ≥ 140 мм рт.ст. и диастолическое АД ≥ 90 мм рт.ст. измеренное в состоянии покоя в течении 5 минут, дважды с интервалом 2 минуты.

Степени гипертензии

- ⊙ *легкая гипертензия* - диастолическое артериальное давление 90-99 мм.рт.ст., систолическое артериальное давление 140–149 мм.рт.ст..
- ⊙ *умеренная гипертензия* - диастолическое артериальное давление 100–109 мм.рт.ст., систолическое артериальное давление 150–159 мм.рт.ст..
- ⊙ *тяжелая гипертензия* - диастолическое артериальное давление 110 мм.рт.ст. или выше, систолическое артериальное давление 160 мм.рт.ст. или выше.

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ:

- **хроническая артериальная гипертензия** – гипертензия, которая существовала до беременности или выявлена до 20 недель беременности. Гипертензия сохраняется после 6 недель родов.
- **гестационная гипертензия** – возникает после 20 недели беременности, АД нормализуется в течение 6-8 недель послеродового периода.
- **преэклампсия** – это гипертензия с манифестацией после 20 недель с протеинурией более 300 мг белка в суточной моче.
- **тяжёлая преэклампсия** – преэклампсия с тяжёлой артериальной гипертензией и/или с симптомами, и/или биохимическими и/или гематологическими нарушениями (сильная головная боль, нарушение зрения, боль в эпигастральной области и/или тошнота, рвота, отёк диска зрительного нерва, клонус, болезненность при пальпации печени, количество тромбоцитов ниже 100×10^6 г/л, повышение уровня печёночных ферментов).
- **эклампсия** – судорожное состояние, связанное с преэклампсией, значительной протеинурией (более 300 мг белка в суточной моче) с/без отклонениями в лабораторных показателях (креатинин, трансаминазы, билирубин, тромбоциты)
- **HELLP синдром** – повышение активности печёночных ферментов, низкое количество тромбоцитов, микроангиопатическая гемолитическая анемия.

ДИАГНОСТИКА

Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне при экстренной госпитализации и по истечении сроков более 10 дней с момента сдачи анализов в соответствии с приказом МО:

- сбор жалоб анамнеза заболевания и жизни;
- физикальное обследование (оценка состояния беременной, повышение АД, пульс);
- общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов;
- количественное определение белка в разовых порциях мочи или суточная протеинурия;
- биохимический анализ крови (определение трансаминаз и билирубина, креатинин);
- кардиотокография плода, биофизический профиль плода, доплерометрия пупочной артерии.

Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне при экстренной госпитализации и по истечении сроков более 10 дней с момента сдачи анализов в соответствии с приказом МО:

- осмотр глазного дна при подозрении на внутримозговое кровоизлияние;
- УЗИ органов брюшной полости при подозрении на патологию печени, почек;
- ЭХО КГ при хронической артериальной гипертензии;

Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:

- сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни;
- физикальное обследование (АД);
- определение протеинурии (тест-полоски).

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Количественное определение белка в моче:

- ⦿ в разовой порции мочи – более 0,3 г/л;
- ⦿ суточная протеинурия – протеинурия в суточной моче более 0,3 г\с.

Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов – тромбоциты ниже 100×10^6 г/л;

Биохимический анализ крови – повышение уровня печёночных ферментов более чем в 2 раза от нормы (АлАТ или АсАТ выше 70 МЕ/л при норме АСТ 0-30 МЕ/л, АлТ 0-20 МЕ/л)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- ⊙ КТГ плода;
- ⊙ Биопрофиль плода;
- ⊙ Допплерометрия сосудов пуповины.

При наличии тяжелой гипертензии, преэклампсии обязателен мониторинг за состоянием внутриутробного плода. Кратность исследования определяется тяжестью гипертензии, наличием преэклампсии, данными предыдущего исследования оценки состояния плода.

ЛЕЧЕНИЕ

Цели лечения: выявление беременных с артериальной гипертензией в т.ч. с преэклампсией, адекватный мониторинг в соответствии с тяжестью состояния беременной и внутриутробного плода, выбор оптимального срока и метода родоразрешения, для снижения материнской и неонатальной заболеваемости / смертности/инвалидизации.

Тактика лечения: гипотензивная терапия с целью стабилизации артериального давления на цифрах ниже 150/100 мм рт ст. При наличии хронической артериальной гипертензии с поражением органов-мишеней целевое артериальное давление ниже 140/90 мм рт ст. При тяжелой гестационной гипертензии, тяжелой преэклампсии показана противосудорожная терапия с использованием сульфата магния.

Ведение беременности и родов при гестационной гипертензии.

Степень гипертензии	Легкая гипертензия (140/90 до 149/99 мм.рт.ст.)	Умеренная гипертензия (150/100 до 159/109 мм.рт.ст.)	Тяжелая гипертензия (160/110 мм.рт.ст. или выше)
Госпитализация	Нет	Да	Да (до АД 159/109 мм.рт.ст или ниже)
Лечение	Нет	Метилдопа перорально в качестве первоочередного лечения для поддержания: <ul style="list-style-type: none">• диастолического артериального давления между 80–100 мм.рт.ст.• систолического артериального давления менее чем 150 мм.рт.ст	Нифедипин или метилдопа перорально в качестве первоочередного лечения для поддержания: <ul style="list-style-type: none">• диастолического артериального давления между 80–100 мм.рт.ст.• систолического артериального давления менее чем 150 мм.рт.ст
Измерение АД	Не более одного раза в неделю	По меньшей мере, два раза в день	По меньшей мере, четыре раза в день
Исследование на протеинурию	При каждом посещении врача использовать количественное определение белка в разовой порции мочи или белка в суточной моче.	При каждом посещении врача использовать количественное определение белка в разовой порции мочи или белка в суточной моче.	Ежедневное использование количественного определения белка в разовой порции мочи или белка в суточной моче.

Анализ крови

Только для
рутинного
пренатального
ухода

Анализ функции почек,
полный анализ крови,
трансаминаза,
билирубина.

Не проводить
дальнейший анализ
крови в случае
отсутствия протеинурии
в последующих

посещениях врача
УЗИ, биофизический
профиль, ДПА пупочной
артерии до 34 недель. В
случае нормы повторные
исследования по
показаниям.

КТГ при аномальной
активности плода

Повторное полное
обследование состояния
плода по показаниям (КТГ,
БПП)

Анализ при
поступлении и
наблюдение в течение
недели:

- функции почек,
полный анализ крови,
трансаминаза,
билирубина.

Мониторинг плода

При запланированном
консервативном лечении
тяжёлой гестационной
гипертензии необходимо

- УЗИ, биофизический
профиль, ДПА пупочной
артерии

При нормальных

Сроки родоразрешения:

Не обеспечивать роды до 37 недель женщинам с гестационной гипертензией, артериальное давление которых ниже 160/110 мм.рт.ст., с антигипертензивным лечением или без него.

Для женщин с гестационной гипертензией, артериальное давление которых ниже 160/110 мм.рт.ст. после 37 недель с антигипертензивным лечением или без него, сроки родов, материнские и внутриутробные показания должны решаться индивидуально. Обеспечить роды женщинам с резистентной (устойчивой) гестационной гипертензией после завершения курса кортикостероидами (при необходимости).

Интранатальная помощь

Артериальное давление во время родов необходимо измерять:

- 1 раз в час у женщин с легкой или умеренной гипертензией
- непрерывный мониторинг у женщин с тяжёлой гипертензией.

продолжать гипотензивную терапию во время родов.

Гематологический и биохимический мониторинг по показаниям

Ведение второго этапа родов

Не ограничивать продолжительность второго периода родов:

- у женщин со стабильно легкой или умеренной гипертензией
- если артериальное давление регулируется в рамках допустимых пределах у женщин с тяжёлой гипертензией.

Рекомендуются оперативные роды (кесарево сечение, акушерские щипцы, вакуум-экстракция) на втором периоде родов для женщин с тяжёлой гипертензией, чья гипертензия не поддавалась первоначальному лечению.

ГИПОТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ:

- ⊙ α -адреномиметики – метилдопа;
- ⊙ β -блокаторы – атенолол, небиволол;
- ⊙ α и β -блокаторы – лабеталол (после регистрации в РК);
- ⊙ блокаторы кальциевых каналов – нифедипин;
- ⊙ α -адреноблокаторы - урапидил;
- ⊙ периферические вазодилататоры – гидралазин (после регистрации в РК).

Гипотензивная терапия назначается в зависимости от тяжести гипертензии индивидуально!

КОРТИКОСТЕРОИДЫ.

При необходимости родоразрешения в сроке 24-34 недели показано:

- ⊙ дексаметазон 6 мг в/м каждые 12 часов №4;
- ⊙ или бетаметазона 12 мг в/м каждые 24 часа №2.

Рассмотреть использование дексаметазона/бетаметазона при родоразрешении со сроком беременности между 35 и 36 недель.

Немедикаментозное лечение:

При хронической артериальной гипертензии - соблюдать диетический низкий уровень потребления натрия за счет сокращения, либо за счет замены поваренной соли.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

Снижение рисков гипертензивных нарушений во время беременности.

Консультирование по тревожным признакам:

- сильная головная боль;
- проблемы со зрением, такие как затемнение и мелькание перед глазами;
- сильная боль в подреберье;
- рвота;
- внезапные отеки лица, рук или ног.

Прием ацетилсалициловой кислоты:

- женщинам с высоким риском развития преэклампсии показан прием 75 мг ацетилсалициловой кислоты ежедневно с 12 недель до родов.

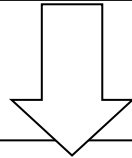
Беременные женщины с высоким риском развития преэклампсии:

- ⊙ гипертензивное заболевание во время предыдущей беременности;
- ⊙ хроническое заболевание почек;
- ⊙ аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка или антифосфолипидный синдром;
- ⊙ диабеты 1 или 2 типа;
- ⊙ хроническая гипертензия;
- ⊙ женщинам с одним и более умеренным фактором риска развития преэклампсии рекомендовать 75 мг ацетилсалициловой кислоты ежедневно с 12 до родов недель беременности;

Факторы, указывающие на умеренный риск:

- ⊙ первая беременность;
- ⊙ возраст 40 лет или старше;
- ⊙ интервал между беременностями более 10 лет;
- ⊙ ИМТ 35 кг/м² или более на первом приеме;
- ⊙ отягощенный семейный анамнез по преэклампсии;
- ⊙ многоплодная беременность.

Рекомендации до беременности



Гипотензивная терапия

Проинформируйте женщин, которые принимают ингибиторы АПФ, БРА или хлоротиазиды, что:

- существует повышенный риск врожденных аномалий, если ингибиторы АПФ или БРА принимаются во время беременности;
- повышен риск врожденных аномалий и неонатальных осложнений, если во время беременности принимается хлоротиазид.

Обсудить другие гипотензивные препараты с врачом , ответственным за ведение гипертензии пациента, если пациент планирует беременность.

Ограниченное потребление натрия

Посоветовать снизить потребление поваренной соли в пище [Данная рекомендация адаптирована из материала «Артериальная гипертензия: ведение гипертензии у взрослых при оказании первичной помощи» (клиническое руководство NICE 34)]

Аntenатальный уход

Консультации

Назначьте дополнительные приемы, основанные на индивидуальных потребностях.

Родоразрешение

Если уровень АД $<160/110$ мм рт.ст. с или без применения гипотензивной терапии:

- не родоразрешать ранее 37 недель;
- в период после 37 недель решать индивидуально с беременной.

При наличии рефрактерной хронической гипертензии тяжелой степени, родоразрешение после прохождения курса кортикостероидов (при необходимости)

Гипотензивная терапия

- прекратить прием ингибиторов АПФ и БРА в течение 2 дней с момента уведомления о беременности и предложить альтернативу. Предложите гипотензивную терапию, основанную на ранее осуществлявшемся лечении, профиле побочных эффектов и тератогенности;
- целевое АД $<150/100$ мм рт.;
- при повреждениях органов-мишеней, целевое АД $<140/90$ мм Рт. Не снижать диастолическое АД до <80 мм рт.;
- при наличии вторичной хронической артериальной гипертензии, предложите направление к специалисту по гипертензивным заболеваниям.

Наблюдение за плодом

В период 28-30 и 32-34 недель провести УЗИ плода, оценку объема околоплодной жидкости, ДПА.

При нормальных результатах, по истечении 34 недель повторять исследования рекомендуется только при соответствующих клинических проявлениях.

При отклонении деятельности плода от нормы провести кардиотокографию.

Патология, сопровождающаяся повышением АД при беременности, недавно была проанализирована в рекомендациях ESC по ведению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности и в документах других организаций .

В отсутствие РКИ рекомендации можно давать только на основе мнения экспертов. Все согласны, что при тяжелой гипертензии во время беременности (САД >160 или ДАД >110 мм рт.ст.) медикаментозная терапия требуется и приносит пользу.

Однако при небольшом и умеренном повышении АД (<160/110 мм рт.ст.) при беременности, вне зависимости от того, была АГ до беременности или возникла на ее фоне, польза антигипертензивной терапии не установлена, кроме снижения риска развития тяжелой АГ.

В международных и национальных рекомендациях указаны разные пороговые значения для начала терапии и разные целевые значения АД при беременности.

Выдвинутое в рекомендациях ESH/ESC 2007г предложение о целесообразности медикаментозной терапии у всех беременных женщин со стойким повышением АД до уровня $>150/95$ мм рт.ст. подтверждается последними данными из США, которые отражают усиливающуюся тенденцию к госпитализациям, связанным с беременностью, по поводу инсульта, особенно в послеродовом периоде, в период с 1994 по 2007гг

Кроме того, это предложение подтверждается анализом частоты инсульта у женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией .

Несмотря на отсутствие данных, рабочая группа 2013г еще раз подтверждает: врачи должны рассматривать раннее начало антигипертензивной терапии при значениях АД $>140/90$ мм рт.ст. у женщин (I) с гестационной АГ (с протеинурией или без нее), (II) с уже имеющейся АГ, с наложившейся на нее гестационной АГ, или (III) с АГ и бессимптомным поражением органов-мишеней или наличием симптомов на любом сроке беременности.

После публикации предыдущих рекомендаций никакой дополнительной информации по антигипертензивным препаратам, которые можно назначать беременным женщинам с АГ, не появилось, поэтому в силе остаются рекомендации использовать **метилдопу**, **лабеталол** и **нифедипин** — единственный антагонист кальция, реально изучавшийся при беременности.

Бета-блокаторы (которые могут вызывать задержку роста плода на ранних сроках беременности) и диуретики (при уже имеющемся снижении объема циркулирующей плазмы) следует использовать с осторожностью.

Как упоминалось выше, необходимо категорически избегать применения всех препаратов, влияющих на РАС (ингибиторы АПФ, БРА, ингибиторы ренина).

В неотложных случаях (преэклампсия) препаратом выбора является внутривенно вводимый лабеталол; кроме того, можно использовать нитропруссид натрия или нитроглицерин в виде внутривенной инфузии.

Существуют большие расхождения во взглядах на эффективность малых доз **аспирина** для профилактики преэклампсии.

Несмотря на то, что в крупном мета-анализе сообщалось о небольшом профилактическом эффекте аспирина в отношении преэклампсии, в результате двух других самых последних анализов были сделаны противоположные выводы. Rossi и Mullin, опираясь на обобщенные данные примерно по 5000 женщин из группы высокого риска и 5000 женщин из группы низкого риска преэклампсии, сообщили об отсутствии профилактического действия малых доз аспирина.

Vujold et al., обобщив данные по более чем 11 000 женщинам, включенным в РКИ малых доз аспирина у беременных, пришли к выводу, что у женщин, начавших терапию раньше 16 недель беременности, отмечалось значимое и выраженное снижение относительного риска преэклампсии (относительный риск 0,47) и тяжелой преэклампсии (относительный риск: 0,09), по сравнению с контролем.

Имея такие расхождения в данных, разумно порекомендовать следующее:

- ⊙ женщинам с высоким риском преэклампсии (АГ во время предыдущей беременности, ХБП, аутоиммунные заболевания типа системной красной волчанки или антифосфолипидного синдрома, диабет 1 или 2 типа, хроническая АГ)
- ⊙ или с более чем одним фактором умеренного риска преэклампсии (первая беременность, возраст старше 40 лет, интервал между беременностями более 10 лет, ИМТ >35 кг/м² на первом визите, семейный анамнез преэклампсии и многочисленные беременности)

можно рекомендовать прием аспирина по 75 мг в сутки, начиная с 12 недели беременности и до родов, при условии низкого риска желудочно-кишечных кровотечений.

ОТДАЛЕННЫЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОЙ ГИПЕРТОНИИ

В связи с сердечно-сосудистым и метаболическим стрессом беременность представляет собой уникальную возможность оценить пожизненный риск у конкретной женщины; преэклампсия может быть ранним индикатором риска сердечно-сосудистых заболеваний.

В недавно опубликованном мета-анализе было установлено, что женщины с анамнезом преэклампсии имеют почти вдвое больший риск развития ишемической болезни сердца, инсульта и венозных тромбозов в ближайшие 5–15 лет после беременности.

Риск развития АГ повышается почти в 4 раза. Женщины с ранней преэклампсией (родоразрешение до 32 недель беременности), с мертворождением или замедлением роста плода относятся к группе наивысшего риска. Факторами риска до беременности по развитию АГ являются: старший возраст матери, повышение АД, дислипидемия, ожирение, семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, антифосфолипидный синдром и нарушение толерантности к глюкозе.

Патология гипертонического круга признается важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин. По этой причине для снижения риска развития будущих сердечно-сосудистых заболеваний после родов следует рекомендовать изменение образа жизни, регулярные измерения АД и оценку метаболических факторов риска.

Краткий обзор рекомендаций по тактике лечения гипертонии у женщин.

Примечание: а — класс рекомендации, b — уровень доказательности, с — ссылки, подтверждающие уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, РАС.— ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление.

Рекомендации	Класс	Уровень
<p>Заместительная гормональная терапия и модуляторы эстрогеновых рецепторов не рекомендуются и не должны назначаться для первичной или вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Если рассматривается их назначение женщине относительного молодого возраста в перименопаузе для устранения тяжелых симптомов климакса, то необходимо взвесить пользу и потенциальный риск.</p>	III	A
<p>При тяжелой гипертензии у беременных (САД >160 мм рт.ст. или ДАД >110 мм рт.ст.) рекомендуется медикаментозная терапия.</p>	I	C
<p>Медикаментозная терапия также может быть целесообразной у беременных со стойким повышением АД до $\geq 150/95$ мм рт.ст., а также у пациенток с АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. при наличии гестационной АГ, субклинического поражения органов-мишеней или симптомов.</p>	IIb	C
<p>Женщинам с высоким риском преэклампсии целесообразно назначать малые дозы аспирина с 12 недели беременности и вплоть до родов, при условии низкого риска желудочно-кишечных кровотечений.</p>	IIb	B
<p>У женщин, способных к деторождению, не рекомендуется и следует избегать назначения блокаторов PАС.</p>	III	C
<p>Предпочтительными антигипертензивными препаратами при беременности являются метилдопа, лабетолол и нифедипин. В неотложных случаях (преэклампсия) целесообразно внутривенно вводить лабетолол или проводить внутривенную инфузию нитропрусида.</p>	IIa	B