

*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  $\geq 140$  мм рт.ст. и диастолическое АД  $\geq 90$  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  $100 \times 10^6$  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  $100 \times 10^6$  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"><li>• диастолического артериального давления между 80–100 мм.рт.ст.</li><li>• систолического артериального давления менее чем 150 мм.рт.ст</li></ul>	Нифедипин или метилдопа перорально в качестве первоочередного лечения для поддержания: <ul style="list-style-type: none"><li>• диастолического артериального давления между 80–100 мм.рт.ст.</li><li>• систолического артериального давления менее чем 150 мм.рт.ст</li></ul>
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:

- ⊙  $\alpha$ -адреномиметики – метилдопа;
- ⊙  $\beta$ -блокаторы – атенолол, небиволол;
- ⊙  $\alpha$  и  $\beta$ -блокаторы – лабеталол (после регистрации в РК);
- ⊙ блокаторы кальциевых каналов – нифедипин;
- ⊙  $\alpha$ -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.

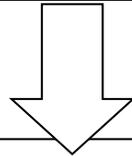
Беременные женщины с высоким риском развития преэклампсии:

- ⊙ 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/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> 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 &gt;160 мм рт.ст. или ДАД &gt;110 мм рт.ст.) рекомендуется медикаментозная терапия.</p>	I	C
<p>Медикаментозная терапия также может быть целесообразной у беременных со стойким повышением АД до <math>\geq 150/95</math> мм рт.ст., а также у пациенток с АД <math>\geq 140/90</math> 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