

## Влияние нифедипина на клетки крови и реологию при артериальной гипертензии у беременных

Н.К. Рунихина, О.Н. Ткачева, Б.Я. Барт

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

## Nifedipine effects on blood cells and rheology in arterial hypertension and pregnancy

N.K. Runikhina, O.N. Tkacheva, B.Ya. Bart

Russian State Medical University. Moscow, Russia

---

Развитие артериальной гипертензии (АГ) у беременных сопровождается генерализованным повреждением эндотелия с вазоконстрикцией и нарушением реологических свойств крови, что нарушает микроциркуляцию и вызывает ишемию органов и тканей. Необходимо учитывать влияние антигипертензивной терапии на эндотелий и клетки крови у беременных при АГ. Последние экспериментальные и клинические исследования доказывают, что нифедипин обладает эффективным антигипертензивным эффектом при беременности, безопасен и способен положительно влиять на эндотелий, агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Дополнительные, негемодинамические свойства препарата позволяют рекомендовать нифедипин в качестве препарата первой линии при различных АГ у беременных.

**Ключевые слова:** беременные, реологические показатели крови, артериальная гипертензия, свойства тромбоцитов и эритроцитов при беременности, нифедипин.

Arterial hypertension (AH) in pregnancy is associated with systemic endothelial damage, vasoconstriction, and blood rheology disturbances, that results in microcirculation disorders, tissue and organ ischemia. Antihypertensive therapy effects on endothelium and blood cells in hypertensive pregnant women should be taken into account. Recent experimental and clinical studies show that nifedipine has good antihypertensive effect in pregnancy, is safe, and beneficial for endothelium, platelets and red blood cells. Nifedipine non-hemodynamic effects support its use as a first-line medication in pregnancy-associated hypertensive states.

**Key words:** Pregnant women, blood rheology, arterial hypertension, platelet and red blood cell properties in pregnancy, nifedipine.

---

### Введение

Гипертензивные состояния при беременности являются неоднородными по этиологии и патогенезу заболеваниями, включают хроническую артериальную гипертензию (АГ), гестоз/преэклампсию/эклампсию, хроническую АГ с присоединившимся гестозом/преэклампсией/эклампсией и гестационную АГ. Гестоз/преэклампсия/эклампсия могут развиваться у соматически здоровой беременной, но наиболее часто наблюдаются при хронической АГ. В основе патогенеза гестоза лежит системная дисфункция эндотелия, развивающаяся на фоне нарушения кровоснабжения и гипоксии плаценты вследствие аномальной инвазии трофобласта на ранних сроках беременности. Генерализованное повреждение эндотелия проявляется вазоконстрикцией и увеличением проницаемости стенки сосудов. В результате значительная часть плазмы перемещается в интерстициальное пространство, уменьшается внутрисосудистый объ-

ем, кровь сгущается. Активизируется тромбоцитарное звено гемостаза. Все это приводит к нарушению микроциркуляции (МЦ), ишемии органов и тканей. Очевидно, что медикаментозная терапия в таких случаях должна обеспечивать наряду с эффективным снижением артериального давления (АД) улучшение МЦ за счет восстановления функции эндотелия (ФЭ) и нормализации реологических свойств крови. Целевая направленная дезагрегационная терапия такими препаратами как аспирин, курантил, трентал, эуфиллин традиционно используется в акушерской практике при лечении и профилактике гестоза. Эффекты антигипертензивных препаратов (АГП) на показатели реологии при АГ у беременных должны обязательно учитываться. Обзор результатов опубликованных в отечественной и зарубежной литературе работ по изучению влияния антагониста кальция (АК) нифедипина при беременности на агрегацию тромбоцитов (АТ) и эритроцитов (АЭ) представлены в данной статье.

### **Применение нифедипина в акушерской практике**

Лечение АГ у беременных ограничено возможностью использования немногих, проверенных предыдущей медицинской практикой и доказавших относительную безопасность для матери и плода АГП. Рекомендованный список включает лишь метилдопу, β-адреноблокаторы, АК, α-β-адреноблокатор лабеталол, а также некоторые вазодилататоры миотропного действия. В группе АК нифедипин занимает лидирующее положение по частоте назначения. С точки зрения безопасности для матери и плода нифедипин, как и многие другие АГП, рекомендованные к использованию при беременности, относится по существующей в США классификации лекарственных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (FDA – Food and Drug Administration), к классу «С», т.е. к препаратам, которые могут назначаться, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода [5]. Успешное использование нифедипина во время беременности преимущественно во второй ее половине при различных гипертензивных состояниях описано в ряде опубликованных работ [1,5]. Опыт применения нифедипина при беременности подтвердил способность препарата эффективно снижать АД при кризовом его повышении, а также обеспечивать длительный, адекватный контроль при АГ [11,21]. В условиях преэклампсии антигипертензивные свойства нифедипина сохраняются [25]. Нифедипин является эффективным и безопасным препаратом для назначения его в качестве токолитика в случаях необходимости пролонгирования беременности при угрозе ее досрочного прерывания [10,16,18]. Это способствует снижению частоты применения интенсивной терапии у новорожденных, и ассоциируется с уменьшением частоты развития респираторного дистресс-синдрома [8].

В России наиболее широко применяемым в акушерской практике являлся Коринфар®, представленный двумя формами: Коринфар® 10 мг и Коринфар® ретард 20 мг (ПЛИВА, Хорватия). К настоящему моменту накоплен достаточный опыт по успешному использованию как короткодействующего Коринфара® 10 мг в качестве средства фармакотерапии тяжелой АГ, гипертонических кризов (ГК) у беременных, так и ретардированной его формы для продолжительной терапии АГ в период гестации [1,2,7].

При лечении гипертензивных состояний в период беременности крайне важно поддерживать стабильность показателей гемодинамики женщины для обеспечения в первую очередь адекватного плацентарного кровотока. С этой целью необходимо использовать лекарственные формы АГП способных плавно и безопасно понижать АД, удерживать его в течение длительного времени, препятствовать увеличению вариабельности давления. С этой точки зрения предпочтительной является еще более пролонгированная форма нифедипина 40 мг (Коринфар® УНО) с моди-

фицированным высвобождением, в результате которого активное вещество медленно в течение суток поступает в кровеносное русло; длительность эффекта нифедипина увеличивается, предотвращаются резкие колебания его концентрации в сыворотке крови.

### **Основные данные о влиянии нифедипина на клетки крови и эндотелий при АГ у мужчин и небеременных женщин**

Негемодинамические эффекты нифедипина при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) у мужчин и небеременных женщин описаны в ряде отечественных и зарубежных работ. Известно, что АК влияют на ФЭ и взаимодействие между эндотелием и клетками крови посредством различных механизмов. Прежде всего, они вызывают вазодилатацию у больных АГ, что улучшает условия кровотока и снижает вероятность адгезии клеток. АК предупреждают увеличение проницаемости интимы в ответ на ишемию и ускоряют регенерацию эндотелиальных клеток. АК способствуют увеличению выделения оксида азота сосудистой стенкой, который препятствует адгезии и агрегации клеток крови, а также миграции и пролиферации клеточных элементов сосудистой стенки. Этот эффект усиливается за счет снижения экспрессии адгезивных молекул. Дигидропиридиновый АК нифедипин обладает антиагрегантными свойствами [13,20]. Нифедипин подавляет тромбоцитарный фактор роста, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток артерий, снижает поглощение клетками липопротеидов низкой плотности, влияет на эстерификацию холестерина, формирование соединительной ткани, изменения конфигурации эластина [3].

### **Изменение показателей свертывающейся системы крови и тромбоцитов при физиологической и осложненной беременности**

При физиологической беременности свертывающаяся система крови изменяется в сторону повышения активности всех звеньев гемостаза. Увеличивается образование фибриногена и других факторов свертывания, количество растворимых мономеров фибрина. Одновременно происходит увеличение продуктов деградации фибриногена/фибрина, что свидетельствует об активации системы фибринолиза, уменьшается содержание и активность антитромбина III [6]. Во время беременности уменьшается количество тромбоцитов, достигая минимума к 30 неделе гестации в связи с гемодилюцией и повышенным их разрушением [9]. Тромбоцитопения сопровождается повышением функциональной активности тромбоцитов, т.е. способности к адгезии и агрегации. Средний объем тромбоцитов увеличивается, а продолжительность их жизни уменьшается [12]. При гестационной АГ способность тромбоцитов к адгезии еще в большей степени увеличивается, сопровождается повышением β-тромбоглобулина плазмы [15].

При преэклампсии наблюдается дисбаланс маточно-плацентарного фибринолитического контроля в результате повышенной продукции ингибитора ак-

тивации плазминогена и нарушения взаимодействия с активаторами плазминогена, что способствует повышению депозиции фибрина в маточных сосудах и снижению маточно-плацентарного кровотока. Снижение перфузии плаценты поддерживает порочный круг эндотелиальных нарушений, увеличивает вазоконстрикцию, и, как следствие, компенсаторного повышения системного АД [4].

#### **Влияние нифедипина на тромбоциты и их свойства при беременности**

Антигипертензивная терапия нифедипином в течение 7 дней в дозе 40 мг/сут. у женщин с преэклампсией на 30-32 неделе гестации сопровождалась достоверным повышением количества тромбоцитов [9].

В работах, посвященных исследованию влиянию нифедипина на адгезию тромбоцитов при беременности, обнаружено, что исходно адреналин- и аденозиндифосфат (АДФ)-индуцированная адгезия тромбоцитов при гестационной АГ ниже, чем при нормотензивной беременности и сопоставима с уровнем небеременных женщин. Коллаген-индуцированная адгезия тромбоцитов при АГ беременных ниже, чем в обеих контрольных группах. Выработка тромбоксана  $A_2$  (ТХА<sub>2</sub>) во время спонтанного свертывания при нормальном количестве тромбоцитов плазмы не отличалась в трех группах. Вместе с тем выработка ТХА<sub>2</sub> была низкой при АГ, индуцированной малой концентрацией коллагена у беременных с АГ, но при более высоких концентрациях коллагена исчезало различие между группами. Использование нифедипина (10 мг трижды в сутки) при сохраненном уровне тромбоцитов в плазме у гипертензивных беременных не изменяло показатели адгезии и выработку ТХА<sub>2</sub> в условиях воздействия этими тремя стимулами. В то же время отмечалось уменьшение синтеза ТХА<sub>2</sub> в течение спонтанного свертывания. Фармакологическая концентрация нифедипина *in vitro* снижала адгезию и выработку ТХА<sub>2</sub>.

Таким образом, нифедипин уменьшает адгезию тромбоцитов и синтез ТХА<sub>2</sub> при спонтанном свертывании без подавления АГ и выработки ТХА<sub>2</sub> при нормальном уровне клеток в плазме у беременных с АГ. Уменьшенная, стимулируемая адреналином, АДФ и коллагеном АГ *in vivo* может отражать непрерывную активацию и десенсибилизацию клеток в естественных условиях у беременных с АГ [17].

Однако изменения в гемостазе под влиянием нифедипина при беременности имеют неоднозначные последствия. При родах, в случаях предшествующего назначения нифедипина в связи с гестационной АГ, наблюдается увеличение количества послеродовой кровопотери [26].

#### **Изменения показателей АЭ при физиологической и осложненной беременности**

При физиологической беременности АЭ снижается, достигая минимума в третьем триместре [24].

При осложненном течении беременности повышенная АЭ приводит к увеличению вязкости крови,

ухудшению перфузии почечных сосудов матери, что может послужить причиной протеинурии, обнаруживаемой даже при отсутствии четких структурных изменений почек. У женщин с тяжелой преэклампсией выявлены достоверные увеличения уровней гематокрита (Ht), гемоглобина, АЭ с одновременным снижением их подвижности, повышение среднего клеточного объема эритроцитов и активизация протромботического фактора VIII. Отмечено уменьшение пластичности эритроцитов (ПЭ). Показатели вязкости плазмы, лейкоцитов, ретикулоцитов у нормотензивных беременных и у женщин с преэклампсией достоверно не отличались [14,19]. Повреждение клеточных мембран эритроцитов приводит к накоплению  $Ca^{2+}$  внутри клетки, повышению его активности, что в свою очередь сопровождается структурными изменениями и усилением АЭ [24].

#### **Влияние нифедипина на АЭ при беременности**

Оценивалась АЭ, фибриноген и Ht в образцах периферической крови у 20 беременных женщин с преэклампсией на 32-34 недели гестации. В качестве АГП одна половина пациенток получала лабеталол, другая – нифедипин 40 мг/сут. У всех женщин удалось установить контроль за уровнем АД в течение первых трех дней лечения, т.е. диастолическое АД снизилось до  $\leq 90$  мм рт.ст. Нормотензивные беременные на тех же сроках гестации составили группу контроля. Было выявлено достоверное повышение АЭ у беременных с преэклампсией. Лечение в обеих группах уменьшало показатели АЭ, но в разной степени. Максимальное уменьшение наблюдалось у беременных с преэклампсией при назначении нифедипина. Показатели АЭ в этой группе достигали значений, характерных для нормотензивной беременности [9,24].

#### **Изменение ПЭ при беременности**

Изменчивость эритроцитов, способность их к деформации, или ПЭ является одним из факторов, определяющих МЦ. Этот показатель исследовали с помощью лазерного диффрактоскопа в трех группах: у женщин с преэклампсией, с признаками задержки внутриутробного развития плода, а также у здоровых женщин. ПЭ была одинаковой у женщин вне беременности и в первой ее половине, на 30 неделе беременности этот показатель незначительно уменьшался, но через пять дней после родов происходило его восстановление до исходных величин. У женщин с признаками задержки внутриутробного развития плода и с преэклампсией ПЭ во всех точках наблюдения в период беременности была достоверно сниженной. Однако через пять дней после родов способность эритроцитов к деформации у таких пациенток восстанавливалась и соответствовала показателям здоровых небеременных женщин [23].

#### **Влияние нифедипина на ПЭ *in vitro***

Влияние нифедипина на ПЭ изучали, сравнивая с влиянием сульфата магния. Была доказана способность магнезии, применяемой в качестве

токолитического средства для предупреждения преждевременных родов у нормотензивных женщин, увеличивать ПЭ даже при исходно нормальных величинах. Магnezия и нифедипин *in vitro* одинаково повышали ПЭ при преэклампсии. По мнению авторов, способность магnezии и нифедипина, обладающих токолитическим эффектом, улучшать МЦ у женщин с преэклампсией, является дополнительной терапевтической преимущественно препаратов. Нифедипин также осуществляет эффективный контроль за уровнем АД [22].

## Заключение

Положительное влияние нифедипина (Коринфар®) при АГ в период беременности на АД, АЭ и эндотелий наряду с антигипертензивным эффектом является дополнительным терапевтическим свойством препарата, способствующим особенно в условиях гестоза/преэклампсии улучшению МЦ, профилактике гипоксии и ишемии тканей и органов. Обнаруженные дополнительные негемодинамические свойства препарата позволяют рекомендовать нифедипин (Коринфар®) в качестве препарата первой линии при различных гипертензивных состояниях у беременных.

## Литература

1. Верткин А.Л., Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н., Тумбаев И.В. Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению. РКЖ 2003; 6: 59-65.
2. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. Москва 2004; 244 с.
3. Кулешов Э.В. Антагонисты кальция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: Результаты научных исследований и практическое применение. С-Пб «Невский Диалект»; БХВ-Петербург 2006; 93 с.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии. РМЖ 2006; Спецвыпуск: 2-10.
5. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных. Москва «ПАГРИ» 2006; 140 с.
6. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Москва «Триада-Х» 1999; 816 с.
7. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных. Москва «Триада-Х» 2002; 232 с.
8. Benedetto C, Zonca M, Giarola M, et al. 24-hour blood pressure monitoring to evaluate the effects of nifedipine in pre-eclampsia and in chronic hypertension in pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1997; 104(6): 682-8.
9. Calcium antagonists in the treatment of hypertension in pregnancy. Ed. by A. Tranguilli and C. Romanini. Pantheon Publishing Group 1999.
10. Carr DB, Clarc AL, Kernek K, Spinnato JA. Maintenance oral nifedipine for preterm labor: randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1999; 181(4): 822-7.
11. Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S, et al. The use of nifedipine as first-line hypotensive therapy in gestational hypertension. Minerva Ginecol 1994; 46(5): 279-84.
12. Fay RA, Bromham DR, Brooks JA, et al. Platelets and uric acid in the prediction of pre-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1985; 152(8): 1038-9.
13. Haller H. Endothelial function. General considerations. Drugs 1997; 53(Suppl.1): 1-10.
14. Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemorheological changes in women with severe preeclampsia. Clin Hemoreol Microcirc 2004; 31(1): 49-58.
15. Karalis I, Nadar SK, Yemeni E, et al. Platelet activation in pregnancy-induced hypertension. Tromb Res 2005; 116(5): 377-83.
16. King JF, Flenady V, Papatsonis D, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. Aust NZJ Obstet Gynecol 2003; 43(3): 192-8.
17. Manninen A. Nifedipine reduces thromboxan A2 production by platelets without changing aggregation in hypertensive pregnancy. Pharmacol Toxicol 1996; 78(6): 387-91.
18. Papatsonis D, Lok C, Bos J, et al. Calcium channel blockers in the management of preterm labor and hypertension in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 97(2): 122-40.
19. Pepple D, Hardeman M, Mulligs A, et al. Erythrocyte deformability and erythrocyte aggregation in preeclampsia. Clin Hemorheol Microcirc 2001; 24(1): 43-8.
20. Rostagno S, Ablate R, Gensini G, et al. In vitro effects of two novel calcium antagonists (nitrendipine and nisoldipine) on intraplatelet calcium redistribution, platelet aggregation and thromboxane A2 formation. Comparison with diltiazem, nifedipine and verapamil. Tromb Res 1991; 63(4): 457-62.
21. Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. Am J Obstet Gynecol 1996; 175(2): 336-8.
22. Schauf B, Becker S, Abele H, et al. Effect of magnesium on red blood cell deformability in pregnancy. Hypertens Pregn 2005; 24(1): 17-27.
23. Schauf B, Lang U, Stute P, et al. Reduced red blood cell deformability, an indicator for high fetal or maternal risk, is found in preeclampsia and IUGR. Hypertens Pregn 2002; 21(2): 147-60.
24. Tranquilli AL, Garzetti GG, De Tommaso G, et al. Nifedipine treatment in pre-eclampsia reverts the increased erythrocyte aggregation to normal. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 942-5.
25. Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, Chauhan SP. A randomized, double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999; 181(4): 858-61.
26. Yang X, Liu Y. The effect of Nifedipine on postpartum blood loss in patients with pregnancy induced hypertension. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2000; 35(3): 151-2.

Поступила 26/07-2007