

Антагонист кальция нифедипин в лечении артериальной гипертензии у беременных: за и против

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

Российский государственный медицинский университет Росздрава. Москва, Россия

Calcium antagonist nifedipine in treating pregnant women with arterial hypertension: pro and contra

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

Russian State Medical University, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

Антагонист кальция нифедипин является антигипертензивным и антиангинальным препаратом, обладает вазодилатирующим действием и широко используется в кардиологической практике. Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями 2003 и ВНОК 2003, нифедипин может быть применен при гипертензивных состояниях в период беременности. Опыт использования препарата в качестве антигипертензивного и токолитического средства у беременных положительный. Безопасность нифедипина в III триместре не вызывает сомнения в связи с достаточным количеством наблюдений; тератогенные и эмбриотоксические проявления в первой половине беременности не находят клинического подтверждения. Нифедипин при назначении *per os* эффективно снижает кризовое повышение АД. Регулярное применение препарата при гипертензивных состояниях во время беременности позволяет контролировать уровень АД, препятствует резкому его повышению.

Ключевые слова: гипертензивные состояния, беременность, нифедипин.

Calcium antagonist nifedipine, an antihypertensive and anti-anginal medication with vasodilating action, is widely used in cardiology practice. According to the recommendations on cardiovascular disease management in pregnancy, by the European Society of Cardiology (2003) and Society of Cardiology of the Russian Federation (2003), nifedipine could be used for hypertension treatment in pregnancy. Positive experience of nifedipine use as an antihypertensive and tocolytic agent has been obtained. The medication has been proved as safe in III pregnancy trimester; its teratogenic and embryotoxic effects in the first pregnancy half have not been confirmed in clinical practice. Oral nifedipine effectively reduces increased blood pressure (BP) in hypertensive crises. Regular nifedipine therapy in pregnancy-associated hypertension facilitates effective BP control and prevents hypertensive crises.

Key words: Hypertensive states, pregnancy, nifedipine.

Артериальная гипертензия (АГ) при беременности встречается у 5-15% женщин и существенно осложняет ее прогноз; она является основной причиной материнской смертности, преждевременных родов, перинатальных потерь и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин. Выделяют два принципиально разных по патогенезу варианта АГ: хроническую АГ и гестационную. Первый вариант включает АГ любой этиологии, которая наблюдалась у женщины до беременности либо была диагностирована до 20 недели ее развития. Гестационная АГ индуцируется беременностью, развивается

во второй половине (после 20 недели гестации), характеризуется нарушением полиорганной перфузии и при прогрессировании может трансформироваться в наиболее тяжелые осложнения беременности – преэклампсию: гестационная АГ и протеинурия, и эклампсию с присоединением судорог. У беременных с АГ примерно в 30% случаев диагностируется хроническая АГ, гестационная АГ и преэклампсия – эклампсия в 70% [14,17]. Хроническая АГ наблюдалась у 72% женщин с повышенным АД после 20 недели беременности; у трех четвертей из них развивалась преэклампсия [62]. Предшествующая, даже

мягкая, хроническая АГ увеличивает риск развития преэклампсии в 2 раза, тем самым значительно ухудшая прогноз беременности и родов [1,54].

Тактика ведения беременных и родовспоможения при различных формах АГ существенно отличается. Благоприятное для матери снижение АД может быть сопряжено с ухудшением маточно-плацентарного кровотока, гемодинамики плода и задержкой его внутриутробного развития [36,58]. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению АГ у беременных при неосложненном течении мягкой и умеренной АГ возможно ограничиться рядом немедикаментозных мероприятий, прежде всего организацией лечебно-охранительного режима. Фармакотерапия АГ антигипертензивными препаратами (АГП) рекомендована при АД \geq 150/95 мм рт.ст. При наличии у матери с хронической АГ поражения органов-мишеней (ПОМ) или тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могут влиять на прогноз, а также при присоединении преэклампсии либо при раннем до 28 недели развития гестационной АГ АГП назначаются при АД \geq 140/90 мм рт.ст. [60]. Осложнение беременности с развитием гестационной АГ и преэклампсии требует госпитализации. Проведение комплекса лечебных мероприятий способствует улучшению прогноза. Родоразрешение в такой ситуации является наиболее патогенетически обоснованным и радикальным. Гестационная АГ и преэклампсия наиболее часто наблюдаются непосредственно перед родами. Развитие этих состояний в последние недели беременности и в родах, как правило, имеет минимальный риск возникновения осложнений у матери и новорожденного. Напротив, появление гестационной АГ и/или преэклампсии до 35 недели беременности приводит к развитию тяжелых материнских и перинатальных осложнений и потерь. Решение вопроса немедленного родоразрешения или пролонгации беременности зависит от срока беременности, зрелости плода и тяжести состояния матери [58]. Подготовка к родам и проведение последних целесообразны при достаточной зрелости плода. До 34 недели беременности при нетяжелой гестационной АГ используют антигипертензивную терапию, позволяющую пролонгировать беременность и улучшить функциональное состояние плода [3,8,10,28,45]. Приводятся данные о том, что на исход беременности и родов при преэклампсии влияет, прежде всего, уровень повышенного артериального давления (АД), в меньшей степени прогноз зависит от тяжести протеинурии. Назначение АГП является основным компонентом лекарственной терапии преэклампсии, позволяющей избежать осложнения у матери и плода [24]. Возможности применения современных АГП при АГ у беременных ограничиваются рядом обстоятельств, среди которых основными являются отсутствие по этическим соображениям достаточного количества

рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований у этой категории пациенток. Существующие в настоящее время зарубежные и отечественные рекомендации по ведению больных АГ (Седьмой доклад Объединенного Национального комитета по профилактике, диагностике, оценке и лечению АГ, США 2003, Рекомендации Европейского Общества Гипертонии и Европейского Общества Кардиологов 2003, ВНОК 2003) и рекомендации Комитета экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с ССЗ 2003 основаны на многолетних и значительных наблюдениях по использованию ряда АГП, эффективность и безопасность которых для матери и плода подтверждена клиническими исследованиями. Из имеющегося многообразия АГП различных групп для лечения АГ у беременных названы метилдопа, β -адреноблокаторы (β -АБ), α - β -АБ лабеталол, антагонисты кальция (АК) и некоторые вазодилаторы миотропного действия [12,36,59,60]. АК и, прежде всего, нифедипин, как наиболее изученный препарат этой группы, занимают одно из лидирующих положений в списке АГП, используемых для лечения АГ в период гестации. Анализ накопленного к настоящему времени отечественного и зарубежного опыта по применению нифедипина в акушерской практике позволяет клиницистам выделить наиболее существенные положительные лечебные эффекты, обозначить возможные ограничения для применения, отметить, и не исключено, развеять существенные предостережения в использовании нифедипина при АГ беременных.

История использования нифедипина в акушерской практике началась с применения в качестве снижающего родовую деятельность токолитического средства при угрозе прерывания беременности. В исследованиях, посвященных изучению токолитических свойств нифедипина, отмечалась его эффективность и безопасность [42]. Угроза прерывания беременности существует у каждой четвертой женщины с АГ [15,24], поэтому сочетание антигипертензивного и токолитического действий нифедипина в таких случаях повышало его эффективность.

Нифедипин как токолитик имеет ряд дополнительных преимуществ перед другими препаратами, используемыми в аналогичных ситуациях. Проведенный мета-анализ продемонстрировал большую по сравнению с β -миметиками эффективность его при наличии опасности развития преждевременных родов, что в дальнейшем сопровождалось значительным снижением частоты и объема использования интенсивной терапии у новорожденных, а также уменьшением риска развития респираторного дистресс-синдрома [52]. Однако существуют отдельные сообщения, ставящие под сомнение токолитический эффект нифедипина. При применении нифедипина 20 мг per os каждые 4-6 часов у женщин с 24-33 неделями беременности с целью ее

продления не было обнаружено достоверного увеличения срока по сравнению с группой контроля, не использовавших токолитические средства [26]. Нифедипин по токолитическому эффекту незначительно уступает антагонисту окситоцина — атосибану [41].

Основные механизмы действия нифедипина

АК применяются в кардиологии > 30 лет. Широко используются их в клинической практике способствуют подтвержденные в ряде крупных, клинических исследований высокие антигипертензивная и антиангинальная эффективности, хорошая переносимость и отсутствие неблагоприятных метаболических влияний. Механизм действия АК дигидропиридинового класса, представителем которого является нифедипин, заключается в блокаде медленных кальциевых каналов, ингибировании транспорта ионов Ca^{2+} через мембрану гладкомышечных клеток сосудов без влияния на концентрацию Ca^{2+} в плазме, но с уменьшением накопления Ca^{2+} внутри клеток. Это вызывает расширение артерий и артериол, что уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и, следовательно, снижает АД и нагрузку на сердце. Препараты нифедипина пролонгированного действия (SR), обладая прямым коронаролитическим эффектом, улучшают снабжение миокарда кислородом и уменьшают потребности в нем, что позволяет применять их при лечении стенокардии. Выраженная вазодилатация на фоне приема нифедипина обусловлена не только блокадой кальциевых каналов, но и стимуляцией высвобождения эндотелиальными клетками оксида азота (NO), являющегося мощным природным вазодилататором. NO высвобождается также из тромбоцитов, что содействует антигипертензивному и антитромботическому эффектам. Нифедипин усиливает синтез другого вазодилатора — брадикинина [9,33]. Сосудистый спазм любой локализации, включая вазоспастическую стенокардию, служит показанием к назначению дигидропиридинового АК нифедипина. Нифедипин оказывает дополнительные антиокислительное и антиатерогенное действия — стабилизация плазматической мембраны, препятствующая проникновению и депонированию свободного холестерина в сосудистой стенке, что позволяет назначать его при стабильных формах стенокардии. У больных стенокардией в сочетании с АГ не рекомендуется широкое использование короткодействующих дигидропиридинов из-за возможных ишемических осложнений при быстром падении АД и развитии рефлекторной тахикардии, уменьшающих коронарную перфузию и увеличивающих потребности миокарда в кислороде. Имеются сообщения о том, что при использовании короткодействующего нифедипина в больших дозах (> 60 мг/сут.) повышается смертность больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). При недостаточности кровообращения, нестабильной стенокардии и остром ИМ назначение нифедипина коротко-

го действия противопоказано. Применение короткодействующей формы нифедипина у других категорий больных не вызывает опасений [31,53]. Позднее проведенные многочисленные, рандомизированные, клинические исследования с использованием дигидропиридиновых АК SR не обнаружили каких-либо оснований, позволяющих сомневаться в их безопасности [5,11].

Побочные эффекты нифедипина невелики, обусловлены вазодилатацией и ограничиваются появлением головной боли, покраснением лица, отеком лодыжек. Редко возникают ортостатическая гипотония, сердцебиение, сердечная недостаточность, головокружение и слабость.

Лечение АГ у всех пациентов, включая беременных, предусматривает оптимальный контроль за уровнем АД в течение суток, поэтому одним из принципов современной фармакотерапии данной патологии является использование препаратов длительного действия. Нифедипин SR способен обеспечить плавное и устойчивое снижение АД, не вызывает значительных колебаний в суточном профиле АД, уменьшает проявление неблагоприятных эффектов дигидропиридинов. Длительное лечение АГ исключает применение короткодействующего нифедипина, который может быть рекомендован только для купирования нетяжелых гипертонических кризов при условии индивидуального выбора лечения с учетом возможных противопоказаний и взаимодействия с другими препаратами.

Дигидропиридиновые АК способствуют предупреждению прогрессирования ПОМ при АГ. Длительное использование (в течение ≥ 1 года) нифедипина вызывает обратное развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, способствует снижению риска мозгового инсульта. В Европейских рекомендациях, 2003, дигидропиридиновые АК показаны как препараты выбора у пожилых пациентов, у пациентов с изолированной систолической АГ, стенокардией, заболеваниями периферических сосудов, атеросклерозе сонных артерий, а также при беременности [36].

Эффективность применения нифедипина при АГ у беременных

АГ при беременности, прежде всего гестационная и преэклампсия, характеризуется прогрессирующим и в некоторых случаях (эклампсия) катастрофически быстрым развитием осложнений. Нифедипин, являясь активным вазодилататором, уменьшающим ОПСС, сохраняет при беременности высокую антигипертензивную эффективность, о чем свидетельствует ряд отечественных и зарубежных исследований. Нифедипин при однократном приеме является эффективным препаратом у беременных с кризовым течением АГ, быстро и безопасно снижая повышенное АД [23,55]. При длительном, регулярном применении с контролем АД нифедипин препятствует резкому его повышению [27].

Были описаны особенности антигипертензивного действия нифедипина при различных вариантах течения АГ беременных [21]; использовали метод 24-часового суточного мониторирования (СМ) АД для оценки антигипертензивной активности препарата при 7-14 дневном применении у беременных с хронической АГ, а также у женщин с развившейся преэклампсией. В обеих группах наблюдался достоверный антигипертензивный эффект, но были выявлены различия в изменениях суточного ритма АД. В группе женщин с преэклампсией более значимое снижение АД регистрировалось преимущественно в вечерние и ночные часы. При хронической АГ наблюдалось равномерное снижение АД в течение всех суток.

По данным отдельных авторов нифедипин по своему антигипертензивному действию не уступает, а в некоторых случаях имеет преимущества перед другими АГП, рекомендованными для быстрого при кризах и длительного снижения и контроля АД у беременных [61]. Рандомизированное, двойное слепое исследование эффектов нифедипина и лабеталолла при неотложных гипертензивных состояниях в период беременности продемонстрировало, что при пероральном применении нифедипина желаемый эффект достигался быстрее, чем при в/в введении лабеталолла [61]. В литературе имеются данные о том, что антигипертензивный эффект нифедипина был сопоставим с эффектами метилдопы, β -АБ и их комбинаций у пациенток с преэклампсией [40].

При исследовании трех вариантов лечения: в/в введение гидралазина, лабеталолла и использование нифедипина *per os* не было обнаружено преимуществ ни одного из препаратов. Антигипертензивная эффективность их у первородящих беременных-гипертоников была одинаковой, но в группе повторнородящих лабеталолл оказался более эффективным [38]. Сравнительное изучение нифедипина и гидралазина при тяжелой преэклампсии в рамках проспективного, рандомизированного, клинического исследования выявило одинаковый антигипертензивный эффект препаратов при менее выраженном неблагоприятном влиянии нифедипина на плод. В группе нифедипина оценка новорожденных по шкале Апгар была достоверно выше [63]. Сообщается о том, что новорожденные дети, матери которых получали нифедипин с целью контроля АД, имели достоверно больший вес при рождении по сравнению с группой, в которой использовался гидралазин. Исследователи обращают внимание на удобство, безопасность и предсказуемость в использовании нифедипина по сравнению с гидралазином при одинаковом антигипертензивном эффекте препаратов [44].

В другом рандомизированном исследовании приводятся данные о том, что у беременных с преэклампсией при назначении нифедипина необходимость повторного приема препарата возникала

реже, и по сравнению с гидралазином удлинялся период до последующего повышения АД. У повторнородящих пациенток нифедипин быстрее снижал АД. При длительном применении в условиях тяжелой преэклампсии нифедипин проявлял более выраженный по сравнению с гидралазином антигипертензивный эффект. Выявленные определенные преимущества нифедипина перед гидралазином позволили рекомендовать его к использованию в качестве препарата первой линии при АГ у беременных [18].

Опыт применения АК при АГ у беременных уступает пока более длительному использованию метилдопы и β -АБ. Основываясь на имеющихся данных многих исследований Комитет экспертов Европейского кардиологического общества по ведению беременных с ССЗ, 2003, рекомендует использовать АК дигидропиридиновой группы при остром и хроническом повышении АД у беременных в случаях, когда оно рефрактерно к терапии метилдопой или β -АБ, либо существуют противопоказания для назначения указанных средств [2,6,30,47,54,58,60].

Нифедипин при использовании в качестве препарата второй линии на фоне недостаточной эффективности метилдопы у женщин с гестационной АГ или преэклампсией оказался более эффективным и безопасным препаратом по сравнению с празозином, ассоциирующимся с повышенной частотой антенатальной гибели плода [37].

Применение нифедипина для купирования острого повышения АД во время беременности позволяет использовать короткодействующую его форму (Коринфар®, УНО, PLIVA, Республика Хорватия). Препарат назначается в дозе 10 мг/сут. однократно *per os*. При необходимости прием препарата можно повторить. Средняя суточная доза составляет 40 мг (4 таблетки по 10 мг). При хроническом повышении АД предпочтительней использовать нифедипин SR, содержащий 20 мг активного вещества. Суточная доза также составляет 40 мг, кратность приема – 2 раза в день.

Особенности и преимущества эффектов нифедипина при АГ у беременных

Гемодинамические эффекты нифедипина при гестационной АГ являются благоприятными. Нифедипин уменьшает ОПСС, увеличивает сердечный индекс, при этом не изменяет частоту сердечных сокращений (ЧСС) плода [55].

Использование дигидропиридинового АК нифедипина при АГ у беременных обосновано с точки зрения патогенеза. В настоящее время существуют многочисленные данные о механизмах возникновения гестационной АГ и преэклампсии, среди которых наиболее значимыми признаны патологические изменения в области спиральных артерий плаценты при неполноценной инвазии трофобласта. Происходит ремоделирование спиральных маточ-

ных артерий и высвобождение малоизученных до настоящего времени факторов, механизм действия которых сводится к нарушению функции эндотелия [29]. Генерализованная эндотелиальная дисфункция ведет к спазму сосудов и нарушению тканевой перфузии, а также к активации свертывающей системы с возникновением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [13-15]. Нифедипин не только эффективно снижал АД, но и увеличивал эндотелий-зависимую вазодилатацию плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией [15]. Использование корригирующей эндотелиальную дисфункцию способности нифедипина у беременных с преэклампсией является патогенетически обоснованным.

Одним из дополнительных гемодинамических проявлений действия нифедипина является его способность улучшать мозговой кровоток. Проведенное исследование среди беременных, которые требовали острой или хронической антигипертензивной терапии, с ультразвуковым определением кровотока в средней мозговой артерии женщин при применении нифедипина и метилдопы выявило снижение АД и скоростных показателей в средней мозговой артерии в обеих группах с преимуществом для нифедипина, влияние которого оказалось более значимым и продолжительным. Изменение скорости кровотока в мозговой артерии происходило независимо от изменений АД или ЧСС. Снижение мозгового кровотока при использовании нифедипина или метилдопы подтверждает существование вазоспазма церебральных артерий у женщин с преэклампсией и прямого вазодилатирующего эффекта используемых АГП [57].

В отдельных работах приводятся сведения о других положительных эффектах при назначении нифедипина при АГ у беременных. Был обнаружен [61] дополнительный диуретический эффект; нифедипин достоверно увеличивает мочеотделение на протяжении суток у беременных с гестационной АГ. Отмечено снижение протеинурии у беременных с сахарным диабетом на фоне приема нифедипина [20]. Имеются сообщения о способности нифедипина снижать выработку тромбоцитами тромбоксана A_2 , что способствует улучшению микроциркуляции при АГ [50].

Безопасность нифедипина при беременности

Дигидропиридиновые АК (нифедипин, нифедипин SR) по существующей в США классификации лекарственных препаратов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (FDA—Food and Drug Administration) относятся к классу «С», т. е. к препаратам, в экспериментальных исследованиях которых выявлен риск для плода (тератогенное, эмбриотоксическое действие), поэтому у беременных лекарственные средства могут назначаться, когда ожидаемый терапевтический эффект превышает потенциальный риск для плода [2,4,14].

Нарушение эмбриогенеза при применении некоторых АК было установлено в эксперименте на лягушках, однако в клинических исследованиях не наблюдалось повышения частоты врожденных аномалий под влиянием АК [16, 18, 19, 25, 27, 32, 46, 47, 60, 61]. Данные небольшого ретроспективного исследования показали, что нифедипин и верапамил не повышали частоту врожденных аномалий у детей, матери которых принимали препарат в I триместре гестации [48]. Высказанные ранее опасения о тератогенных эффектах дигидропиридинов не нашли своего подтверждения при обследовании беременных, лечившихся нифедипином в I триместре [43,45,47]. В настоящее время наибольший клинический опыт имеется по использованию дигидропиридиновых АК у беременных во II и III триместрах. В работах, посвященных изучению токолитического и антигипертензивного эффектов нифедипина у беременных, отмечается безопасность препарата, отсутствие неблагоприятного влияния на плод и новорожденного, в т.ч. при длительном (18 месяцев) наблюдении за детьми, матери которых применяли нифедипин во время беременности [22,27,42,52,56].

Исследование маточно-плацентарного кровотока, а также кровотока в пупочной артерии, аорте, внутренней сонной артерии плода в условиях длительного использования нифедипина *per os* в дозе 40-80 мг/сут. у женщин с преэклампсией в период 26-35 недель беременности не обнаружило достоверного его нарушения при снижении у матери систолического и диастолического АД [51]. Сходные результаты приводятся в работах других исследователей.

По данным ультразвукового исследования внутрисердечной гемодинамики и кровотока в среднемозговых артериях у плода, а также маточно-плацентарного кровообращения при остром назначении нифедипина в качестве токолитического препарата у соматически здоровых женщин перед родами регистрировали стабильность кровотока [35]. Продолжение исследования тех же авторов по изучению маточного и пупочного кровотока, а также кровотока в среднемозговых артериях плода и его внутрисердечной гемодинамики при более длительном применении (48 часов наблюдения) нифедипина в качестве токолитического препарата в целом подтвердило ранее выявленные изменения. На фоне достоверного снижения АД у матери была обнаружена стабильная внутрисердечная гемодинамика плода, неизменный кровоток в пупочной артерии и некоторое снижение церебрального кровотока плода [34].

Сублингвальное применение нифедипина не рекомендовано при беременности, т. к. существует опасность резкого неконтролируемого падения АД. Индуцированная гипотония, безусловно, отрицательно сказывается на плацентарном кровотоке и

церебральной гемодинамике матери [7,39] Короткодействующий нифедипин нежелательно использовать при длительном лечении АГ беременных, поскольку, обладая максимальной по сравнению с амлодипином, клофелином, атеналолом, небивололом и метилдопой антигипертензивным эффектом, он проявил максимальную вариабельность (Var) АД по данным СМАД [15]. Повышенная Var АД, как известно, является неблагоприятным фактором, способствующим нарушению органного кровообращения и развитию осложнений.

В схему медикаментозного лечения преэклампсии входит в/в (реже внутримышечное) введение магния сульфата. Основной целью назначения этого препарата служит профилактика эклампсии. Магния сульфат обладает противосудорожным эффектом, увеличивает мозговой кровоток, уменьшает отечность мозговой ткани; препарат положительно влияет на маточно-плацентарный кровоток, увеличивая его, обеспечивает нормальную жизнедеятельность плода. В/в ведение препарата сопровождается кратковременным снижением АД, что в условиях преэклампсии, безусловно, является положительным фактором. Существовавшее ранее мнение об опасной комбинации нифедипина и сульфата магния в связи с возможностью развития гипотензии, угнетения сократимости миокарда, ИМ и нервно-мышечной блокады [2,16,32,36,60] не находит подтверждения в дру-

гих исследованиях, где был проведен ретроспективный анализ 162 случаев одновременного применения сульфата магния и нифедипина у женщин с преэклампсией. Сравнивали частоту развития гипотензии, нейромышечной блокады и других серьезных, связанных с назначением магния сульфата осложнениями. В группу контроля вошли женщины с преэклампсией (215 наблюдений), у которых сульфат магния назначали либо изолированно, либо в сочетании с каким-то другим антигипертензивным препаратом. Отсутствие достоверного увеличения риска серьезных, связанных с магнием, эффектов в исследуемой группе позволило сделать вывод о безопасности одномоментного использования нифедипина и сульфата магния. Однако действующие в настоящее время рекомендации по ведению беременных с АГ содержат предостережения об опасности комбинации сульфата магния и нифедипина [36,60].

Заключение

Нифедипин является эффективным и безопасным лекарственным средством при АГ у беременных. Применение его возможно для лечения острого и хронического повышения АД во время беременности. Патогенетическая обоснованность использования нифедипина позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора для лечения гипертензивных состояний у беременных.

Литература

1. Баранова Е.И. Артериальная гипертензия у беременных. Артериал гиперт 2006; 12(1): 7-15.
2. 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.
3. Давидович И.М., Блошинская И.А., Петричко Т.А. Артериальная гипертензия и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (Нормодипина). РМЖ 2003; 4: 197-200.
4. Еремина Ю.Н., Леонова М.В., Белоусов Ю.Б. и др. Влияние современных антигипертензивных препаратов на микропротеинурию. Фарматека 2003; 12: 1-5.
5. Карпов Ю.А., Буза В.В. Антагонисты кальция и лечение артериальной гипертензии. РМЖ 2005; 13(19): 1258-61.
6. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Секреты артериальной гипертензии: ответы на ваши вопросы. Москва 2004; 244 с.
7. Кобалава Ж.Д., Серебрянникова К.Г. Артериальная гипертензия, ассоциированные расстройства при беременности. Сердце 2002; 1(5): 224-50.
8. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза. Акушер гинекол 1998; 5: 3-6.
9. Лупанов В.П. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. РМЖ 2005; 13(19): 1282-6.
10. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз? Москва «ГЭОТАР Медиа» 2006; 176 с.
11. Марцевич С.Ю. Нифедипин: что показал 30-летний опыт клинического использования. Кардиоваск тер профил 2005; 2: 4-8.
12. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Москва 2004; 20 с.
13. Резник В.А. Вазоактивные факторы в патогенезе преэклампсии. Артер гиперт 2006; 12(1): 22-31.
14. Ткачева О.Н., Барабашкина А.В. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных. Москва «ПАГРИ» 2006; 140 с.
15. Тумбаев И.В. Сравнительная оценка эффективности и безопасности гипотензивной терапии у беременных с гестозом и гипертонической болезнью. Автореф канд мед наук. Москва 2006.
16. Ушкалова Е.А. Лечение артериальной гипертензии во время беременности. Фарматека 2003; 11; 27-32.
17. Шехтман М.М., Бурдули Г.М. Болезни органов дыхания и кровообращения у беременных. Москва «Триада-Х» 2002; 232 с.
18. Aali BS, Nejad SS. Nifedipin or hydralasine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81(1): 25-30.
19. Ariyuki F. Effects of diltiazem hydrochloride on embryonic development: species differences in the susceptibility and stage specificity in mice, rats and rabbits. Okajimas Folia Anat Jpn 1975; 103-17.
20. Bakris G. The effects of calcium antagonists on renal hemodynamics, urinary protein excretion, and glomerular morphology in diabetic states. J Am Soc Nephrol 1991; 2(Suppl.): 21-9.
21. 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 Gynaecol 1997; 104(6): 682-8.
22. Bortolus R, Ricci E, Chatenoud L, Perezini F. Nifedipin administered in pregnancy: effect on the development of children at 18

- months. BJOG 2000; 107(6): 792-4.
23. Brown MA, Buddle ML, Farrell T, et al. Efficacy and safety of nifedipine tablets for the acute treatment of severe hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002; 187(4): 1046-50.
24. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002; 186(1): 66-71.
25. Burgess AM, Vere DW. Teratogenic effects of some calcium channel blocking agents in *Xenopus* embryos. Pharmacol Toxicol 1989; 64: 78-82.
26. 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.
27. Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S, et al. The use of nifedipin as first-line hypotensive therapy in gestational hypertension. Minerva Ginecol 1994; 46(5): 279-84.
28. Cifkova R. Hypertension in pregnancy. Vnitr Lek 2006; 52(3): 263-70.
29. Dorup I, Skajaa K, Sorenses KE. Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium-dependent flow-mediated vasodilation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1999; 276(3): 821-5.
30. Flack JM, Peters R, Mehra VC, Nasser SA. Hypertension in special populations. Cardiol Clin 2002; 20(2): 303-11.
31. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995; 92: 1326-31.
32. Gifford RW, August PA, 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; 183(1): 1-22.
33. Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. Progress in Cardiovascular Dis 2004; 47(1): 34-57.
34. Guclly S, Gol M, Saygili U, et al. Nifedipine therapy for preterm labor: effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27(4): 403-8.
35. Guclly S, Saygili U, Dogan E, et al. The short-term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler waveforms. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 24(7): 761-5.
36. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21(6): 1011-53.
37. Hall DR, Odendaal HJ, Sreyn DW, Smith M. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomized controlled trial. BJOG 2000; 107(6): 759-65.
38. Hussein M, Mooij JM, Roujouleh H. Factor analysis, including antihypertensive medication, of the outcome of pregnancy in pregnancy-associated hypertension. Kidney Blood Pressure Res 2001; 24(2): 124-8.
39. Imrey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. BJOG 1993; 100: 956-61.
40. Ivanov S, Mikhova M. Effectiveness of antihypertensive medications in patients with preeclampsia. Akush Ginekol. Sofiia 2006; 45(4): 3-7.
41. Kashanian M, Akbarian AR, Soltanzadeh M. Atosiban and nifedipin for the treatment of preterm labor. Int J Gynaecol Obstet 2005; 91(1): 10-4.
42. 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 N Z J Obstet Gynaecol 2003; 43(3): 192-8.
43. Knedun SM, Maharaj B, Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child. What is knowm, and how should this influence prescribing? Paediatr Drugs 2000; 2: 419-36.
44. Kwawukume EY, Ghosh TS. Oral nifedipine therapy in the management of severe preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet 1995; 49(3): 265-9.
45. Lenfant C. National Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Working group report on high blood pressure in pregnancy. J Clin Hypertens (Greenwich) 2001; 3(2): 75-88.
46. Levin AC, Doering PL, Hatton RC. Use of nifidipine in the hypertensive diseases of pregnancy. Ann Pharmacother 1994; 28(12): 1371-8.
47. Magee LA. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. Drug Saf 2001; 24(6): 457-74.
48. Magee LA, Koren G. The use of teratogen information services for research: assessment of reliability of data entry. Reprod Toxicol 1994; 8: 419-24.
49. Magee LA, Miremadi S, Li J, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side affects in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005; 193(1): 153-63.
50. Manninen A. Nifedipin reduces thromboxane A2 production by platelets without changing aggregation in hypertensive pregnancy. Pharmacol Toxcol 1996; 78(6): 387-91.
51. Moretti MM, Fairlie FM, Akl S, et al. Thr effect of nifedipine therapy on fetal placental Doppler waveforms in preeclampsia remote from term. Am J Obstet Gynecol 1990; 163(6Pt1): 1844-8.
52. Paratsonis DN, Lok CA, Bos JM, 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.
53. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995; 274: 620-5.
54. Rath W. Treatment of hypertensive diseases in pregnancy – general recommendations and long-term oral therapy. Z Geburtshilfe Neonatol 1997; 201(6): 240-6.
55. Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipinein preeclamptic hypertensive emergencies. Am J Obstet Gynecol 1996; 175(2): 336-8.
56. Seki H, Takeda S, Kinoshita K. Long-term treatment with nicardipine for severe pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2002; 76(2): 135-41.
57. Serra-Serra V, Kyle PM, Chandran R, Redman CW. The effect of nifedipine and methyldopa on maternal cerebral circulation. Br J Obstet Gynecol 1997; 104(5): 532-7.
58. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003; 102: 181-92.
59. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-56.
60. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy on the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2003; 24: 761-81.
61. 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.
62. Vigil-De Gracia P, Montufar-Reuda C, Smith A. Pregnancy and severe chronic chronic hypertension: maternal outcome. Hypertension Pregnancy 2004; 23(3): 285-93.
63. Walss Rodriguez RJ, Flores Padilla LM. Management of severe pre-eclampsia/eclampsia. Comparison between nifedipine and hydralazine as antihypertensive agents. Ginecol Obstet Mex 1993; 61: 76-9.

Поступила 24/01-2007