

УДК 611.3.618.36+616-053.1:615.225

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская

## Влияние бета-блокаторов на плацентарный и плодовой кровотоки у беременных группы высокого риска

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.4(68):15-18; doi 10.15574/PP.2016.68.15

**Цель** — изучить влияние селективного бета-блокатора «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) на плацентарный и плодовой кровотоки у беременных с артериальной гипертензией.

**Пациенты и методы.** Препарат «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) назначался с гипотензивной целью в дозировке 5 мг в сутки однократно. В исследование были включены 27 беременных (основная группа) с артериальной гипертензией I и II степени тяжести с максимальным уровнем артериального давления до начала гипотензивной терапии не выше 160/90 мм рт. ст. У всех исследуемых женщин на момент начала лечения отсутствовала статистически значимая протеинурия и задержка роста плода. Все беременные, включенные в исследование, получали лечение длительностью не менее 6–8 недель. Контрольную группу составили 20 больных, которые получали лечение артериальной гипертензии препаратом метилдопа в стандартных дозировках. Группу здоровых составили 20 беременных женщин.

**Результаты.** В группе женщин (основная), получавших Бипролол (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина), достоверно выше была эффективность гипотензивной терапии, что позволило пролонгировать беременность до 37–39 недель. В обеих исследуемых группах отсутствуют статистически значимые изменения в структуре плаценты и фетометрии по сравнению с здоровыми беременными. Средние показатели IP в артериях пуповины, маточных артериях и бассейне средней мозговой артерии не отличались между группами обследованных женщин ( $p > 0,05$ ) и соответствовали норме таковых у здоровых беременных.

**Выводы.** Использование препарата «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) у беременных высокого риска с экстрагенитальной патологией обеспечивает более мягкое и длительное антигипертензивное действие. Полученные данные доказывают целесообразность использования препарата «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) в качестве гипотензивного и антиаритмического средства, а также безопасность их применения у беременных.

**Ключевые слова:** бета-блокаторы, беременность, Бипролол.

### Введение

На сегодняшний день кардиоселективные бета-блокаторы широко применяются в клинике экстрагенитальной патологии беременных. Наиболее часто препараты данной группы используются в схемах лечения гипертонической болезни, нарушений сердечного ритма, тиреотоксикоза и т.д.

Принципиальный механизм их ингибирующего влияния на адренореактивные структуры заключается в ослаблении или устранении эффектов, связанных с возбуждением катехоламинами  $\beta 1$ -адренорецепторов, которые вызывают учащение сердечного ритма, повышение автоматизма атриовентрикулярного узла и возбудимости миокарда, повышение скорости проведения импульсов, усиление сократительной способности миокарда, уменьшение рефрактерного периода, активацию липолиза. Возбуждение катехоламинами  $\beta 2$ -адренорецепторов приводит к расширению артериол, снижению тонуса гладкой мускулатуры бронхов, мочевого пузыря, тонуса матки при беременности, тремору скелетной мускулатуры, ингибированию высвобождения гистамина, лейкотриенов в тучных клетках при аллергических реакциях I типа, гипокалиемии, усилению печеночного гликогенолиза [1, 2, 6].

Несмотря на применение только кардиоселективных бета-блокаторов при беременности, сохраняется настороженность в отношении их влияния на плод и сократительную способность матки.

В 2003 г. Magee L. A. et al. обобщили опыт применения бета-блокаторов для лечения мягкой и умеренной артериальной гипертензии беременных по данным систематических обзоров Кокрановской библиотеки и данных различных регистров [5]. Авторы проанализировали 29 клинических исследований (примерно 2500 женщин), в которых сравнивали эффективность и безопасность бета-блокаторов с плацебо, отсутствием терапии или другими антигипертензивными препаратами. Показано, что оральный прием бета-блокаторов

снижает риск развития тяжелой гипертензии ( $n=1128$  женщин) и необходимость назначения дополнительной антигипертензивной терапии ( $n=856$  женщин). Зависимости между продолжительностью антигипертензивной терапии и средней массой тела при рождении не выявлено [3].

На сегодняшний день в клинике беременных группы высокого риска для лечения артериальной гипертензии используются бета-блокаторы длительного действия для достижения 24-часового эффекта при однократном приеме. Применение таких препаратов обеспечивает более мягкое и длительное антигипертензивное действие, более интенсивную защиту органов-мишеней, а также высокую приверженность пациентов к лечению. Очень важно не снижать резко артериальное давление (АД), так как выраженное его снижение может ухудшить маточно-плацентарный кровоток. Сосуды плаценты функционируют в максимально расширенном состоянии и не способны к ауторегуляции, поэтому падение АД в кровеносном русле матери может ухудшить состояние плода [4].

В связи с сохраняющимися дискуссионными вопросами в отношении влияния селективных бета-блокаторов на тонус матки, индукцию преждевременных родов, задержку развития плода мы исследовали состояние плацентарного и плодового кровотока у беременных группы высокого риска, которые получали в комплексном лечении селективный бета-блокатор «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина).

**Цель** работы — изучить влияние селективного бета-блокатора «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) на плацентарный и плодовой кровотоки у беременных с артериальной гипертензией.

### Материалы и методы исследования

В исследовании использовался селективный бета-блокатор «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина). Препарат назначался с гипотензивной целью в дозировке 5 мг в сутки однократно.

Контрольную группу составили 20 больных, которые получили лечение артериальной гипертензии препаратом метилдопа в стандартных дозировках.

Группу здоровых составили 20 беременных женщин.

Оценка безопасности и переносимости исследуемых препаратов проводилась на основании анализа частоты возникновения нежелательных явлений у всех исследуемых больных, а также анализа изменений состояния плода по данным ультразвукового исследования — УЗИ (плацентометрия, фетометрия) и доплер УЗИ (маточно-плацентарный и плодово-плацентарный кровотоки). Эффективность терапии оценивалась согласно полученным данным о быстроте появления и стабильности гипотензивного эффекта.

### Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлены результаты эффективности гипотензивной терапии Бипрололом и метилдопой. Так, при сохранении корректности сравниваемых групп (у большинства женщин обеих групп артериальная гипертензия наблюдалась до наступления настоящей беременности), гипотензивный эффект в основной группе после применения Бипролола наблюдался через 1 час после первого применения препарата. В контрольной группе снижение АД наблюдалось через сутки после применения препарата сравнения метилдопа.

Следует отметить, что эффективность гипотензивного эффекта при использовании монотерапии Бипрололом определялась стабилизацией АД у женщин в пределах 130/80 — 140/90 мм рт. ст. и возможностью родоразрешения в срок у 21 (77,7%) пациенток. Монотерапия метилдопой была эффективной у 11 (55%) женщин из группы сравнения, что обусловило у 9 (45%) назначение дополнительных гипотензивных препаратов.

Необходимость в политерапии артериальной гипертензии в основной группе возникла только у 6 (22,2%) женщин. Стабилизация АД позволила провести родоразрешение в срок 37–39 недель беременности у 24 (88,8%) женщин основной группы и 15 (75%) — группы контроля.

Таким образом, из таблицы 1 видно, что в группе женщин, получавших препарат «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина), достоверно выше была эффективность гипотензивной терапии, что позволило пролонгировать беременность до 37–39 недель.

Таблица 1

#### Показатели эффективности лечения по группам

Показатель	Группа	
	основная	контрольная
Наличие артериальной гипертензии до настоящей беременности, абс. (%)	25 (92,5)*	17 (85)
Стабилизация артериального давления после назначения гипотензивной терапии, часы	через 1–1,5	через 24–36
Эффективность монотерапии гипотензивного эффекта до родоразрешения в 37–39 нед., абс. (%)	21 (77,7)*	11 (55)
Необходимость в дополнительных гипотензивных препаратах для достижения гипотензивного эффекта, абс. (%)	6 (22,2%)*	9 (45%)
Родоразрешение в срок 37–39 нед. беременности, абс. (%)	24 (88,8%)*	15 (75)

Примечание: \* — достоверность показателей при сравнении основной и контрольной группы (p<0,05).

Таблица 2

#### Показатели плаценто- и фетометрии по данным ультразвукового исследования у беременных, получавших гипотензивную терапию

Показатель	Группа		Здоровые
	основная	контрольная	
Гипертрофия плаценты	5 (18,5%)	4 (20%)	4 (20%)
Раннее старение плаценты	4 (14,8)	2 (10%)	3 (15%)
Низкая плацентация	1 (3,7%)	—	1 (5%)
Расширение межворсинчатых пространств плаценты	—	—	—
Маловодие	1 (3,7%)	1 (3,7%)	1 (5%)
Многоводие	2 (7,4%)	2 (10 %)	2 (10%)
Кисты сосудистого сплетения у плода	—	—	1 (5%)
Вентрикуломегалия плода	—	—	—

Таблица 3

#### Показатели маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровотока у беременных, получавших гипотензивную терапию

Показатель	Группа		Здоровые
	основная	контрольная	
IP артерий пуповины	0,742±0,03	0,753±0,01	0,765±0,01
IP маточной артерии	0,83±0,011	0,83±0,012	0,84±0,011
Наличие диастолической вырезки, %	7,4	10	8
IP в бассейне СМА	0,73±0,036	0,72±0,021	0,691±0,012
Скорость кровотока в венозном протоке, см/с	46,24±1,61	45,26±1,45	47,32±1,85

Примечание: IP — индекс резистентности; СМА — средняя мозговая артерия.

Показатель эффективности применения любого препарата, применяемого во время беременности, определяется, в том числе, и его безопасным влиянием на плод. В таблице 2 показаны данные плаценто- и фетометрии беременных обеих групп по сравнению со здоровыми.

Из таблицы 2 видно, что в обеих исследуемых группах отсутствуют статистически значимые изменения в структуре плаценты и фетометрии по сравнению со здоровыми беременными.

Показатели, характеризующие состояние плацентарного и плодового кровотока, представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что средние показатели IP в артериях пуповины, маточных артериях и в бассейне средней мозговой артерии не отличались между группами обследованных женщин (p>0,05) и соответствовали норме таковых у здоровых беременных.

Частота выявления диастолической вырезки соответствовала показателям среднестатистических данных в популяции.

Увеличение максимальной скорости кровотока в венозном протоке являлось ранним доклиническим признаком гипоксии плода и критерием для включения беременной в группу риска по развитию перинатальной патологии. В обеих группах исследуемых не наблюдалось достоверного увеличения скорости кровотока в венозном протоке, что исключало наличие гипоксии

# БІПРОЛОЛ

## Показання до застосування

▼ артеріальна гіпертензія

▼ ішемічна хвороба серця (стенокардія)

▼ хронічна серцева недостатність



▼ зручний у застосуванні — 1 раз на добу

**Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Біпролол.**

**Склад:** 1 таблетка містить 5 мг або 10 мг бісопрололу фумарату. Лікарська форма. Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні блокатори  $\beta$ -адренорецепторів. **Код АТХ** C07A B07. **Фармакологічні властивості.** Чинить гіпотензивну дію завдяки зменшенню серцевого викиду, гальмуванню секреції реніну нирками, а також впливу на барорецептори дуги аорти і каротидного синуса. При одноразовому застосуванні дія зберігається протягом 24 годин. **Показання:** АГ; ІХС (стенокардія); ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до бісопрололу або до інших компонентів препарату та інше. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати 1 раз на добу, бажано вранці. **Побічні реакції:** брадикардія, порушення AV-провідності, ортостатична гіпотензія, кашель, ангіоневротичний набряк, тремор/судоми, еректильна дисфункція. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування Р.п. МОЗ України № UA/3800/01/01; № UA/3800/01/02 від 21.10.2015. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

Виробник. ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» Україна,  
03134, м. Київ, вул. Миру, 17.  
Тел: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40.

БХФЗ  БСРР  
www.bcpr.com.ua

у плодов беременных, в том числе в группе получавших Бипролол.

За все время исследования ни у одной больной не диагностировались нарушения в течение беременности, не регистрировались случаи рождения детей с врожденной патологией, не развивались побочные явления.

### Выводы

Использование препарата «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) у беременных высокого риска с экстрагенитальной патологией обеспечивает более мягкое и длительное антигипертензивное действие, более интенсивную защиту органов-

мишеней, а также высокую приверженность пациентов к лечению.

Наш опыт применения данного препарата показывает отсутствие нежелательных явлений у всех исследуемых беременных, а также изменений состояния плода по данным ультразвукового исследования плацентометрии, фетометрии и данным маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока.

Полученные данные доказывают целесообразность использования препарата «Бипролол» (ПАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ», Украина) в качестве гипотензивного и антиаритмического средства, а также безопасность его применения у беременных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smart D.J. // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2007. — Jan. 24; (1):CD002252.
2. Evaluation of the management of heart failure in primary care / M.J. Calvert, A. Shankar, R.J. McManus [et al.] // Fam Pract. — 2009. — Jan. 18. [PubMed — as supplied by publisher].
3. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis / P. von Dadelszen, M.P. Ornstein, S.B. Bull [et al.] // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 87—92.
4. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis / P. von Dadelszen, M.P. Ornstein, S.B. Bull [et al.] // Lancet. — 2000. — Vol. 355, № 9198. — P. 87—92.
5. Magee L.A. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy / L.A. Magee, L. Duley // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2003. — Issue 3. — Art. No.: CD002863. DOI: 10.1002/14651858.CD002863.
6. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: which betablocker to use in relation to the pharmacokinetic profile and interaction potential / M. Wehling // Arzneimittelforschung. — 2010. — Vol. 60 (2). — P. 57—63.

#### Вплив бета-блокаторів на плацентарний та плодовий кровообіг у вагітних групи високого ризику

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

**Мета** — вивчити вплив селективного бета-блокатора «Біпролол» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) на плацентарний і плодовий кровообіг у вагітних з артеріальною гіпертензією.

**Пацієнти та методи.** Препарат «Біпролол» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) призначався з гипотензивної метою в дозі 5 мг на добу одноразово. У дослідження були включені 27 вагітних (основна група) з артеріальною гіпертензією I і II ступеня тяжкості з максимальним рівнем артеріального тиску до початку гипотензивної терапії не вище 160/90 мм. рт. ст. У всіх досліджуваних жінок на момент початку лікування була відсутня статистично значуща протеїнурія і затримка росту плода. Усі вагітні, включені в дослідження, отримували лікування тривалістю не менше 6–8 тижнів. Контрольну групу становили 20 хворих, які отримували лікування артеріальної гіпертензії препаратом метилдопа в стандартних дозуваннях. Групу здорових склали 20 вагітних жінок.

**Результати.** У групі жінок (основна), які отримували препарат «Біпролол» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна), достовірно вищою була ефективність гипотензивної терапії, що дозволило пролонгувати вагітність до 37–39 тижнів. В обох досліджуваних групах відсутні статистично значущі зміни в структурі плаценти і фетометрії порівняно зі здоровими вагітними. Середні показники ІР в артеріях пуповини, маткових артеріях і в басейні середньої мозкової артерії не різнилися між групами обстежених жінок ( $p > 0,05$ ) і відповідали нормі таких у здорових вагітних.

**Висновки.** Застосування препарату «Біпролол» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) у вагітних високого ризику з екстрагенітальною патологією забезпечує м'яку й тривалу антигипертензивну дію. Отримані дані доводять доцільність використання препарату «Біпролол» (ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) в якості гипотензивного і антиаритмічного засобу, а також безпеку їх застосування у вагітних.

**Ключові слова:** бета-блокатори, вагітність, Біпролол.

#### The effect of beta-blockers on placental and fetal blood flow in pregnant women with high risk

I. V. Davydova, A. Yu. Limanskaya

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Purpose** — to study the effect of the selective beta-blocker Biprolol («Borschagovsky CPP», Ukraine) on placental and fetal blood flow in pregnant women with arterial hypertension.

**Patients and methods.** The drug Biprolol («Borschagovsky CPP», Ukraine) was prescribed with anti-hypertensive purpose, the dosage is 5 mg once a day. The study included 27 pregnant women (main group) with arterial hypertension 1 and 2 degrees of severity with the highest level of blood pressure before the start of antihypertensive therapy not higher than 160/90 mm Hg. Of all studied women at the time of treatment initiation were absent statistically significant proteinuria, and growth retardation of the fetus. All pregnant women included in the study received treatment at least 6–8 weeks. The control group consisted of 20 patients who received the treatment of hypertension drug methylodopa in standard dosages. The healthy group consisted of 20 pregnant women.

**Results.** In the main group of pregnant receiving Biprolol («Borschagovsky CPP», Ukraine), significantly higher was the effectiveness of antihypertensive therapy, which allowed to prolong pregnancy until 37–39 weeks. In both groups no statistically significant changes in the structure of the placenta and fetometry compared to healthy pregnant women. The average IP in the arteries of the umbilical cord, uterine artery, and in the middle cerebral artery did not differ between studied groups of women ( $p > 0.05$ ) and corresponded to the norm those in healthy pregnant women.

**Conclusions.** Using the drug Biprolol («Borschagovsky CPP», Ukraine) in high-risk pregnant women with extragenital pathology provides a more soft and long-lasting antihypertensive effect. The obtained data prove the usefulness of the drug Biprolol («Borschagovsky CPP», Ukraine) as antihypertensive and antiarrhythmic agents, as well as the safety of their use in pregnant women.

**Key words:** beta-blockers, pregnancy, Biprolol.

#### Сведения об авторах:

Давидова Юлия Владимировна — д. мед. н., магистр государственного управления, зав. акушерским отделением экстрагенитальной патологии беременных и постнатальной реабилитации ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Лиманская Алиса Юрьевна — к. мед. н., врач терапевт высшей категории ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 484-18-71.

Статья поступила в редакцию 23.11.2016 г.