

# Антигипертензивная терапия у беременных с хронической артериальной гипертензией

**В.С. Чулков**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>, [vschulkov@rambler.ru](mailto:vschulkov@rambler.ru)

**Е.С. Николенко**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4958-4695>, [nikolenkokate@yandex.ru](mailto:nikolenkokate@yandex.ru)

**В.Д. Николаева**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0881-4952>, [qpawz@mail.ru](mailto:qpawz@mail.ru)

**Е.Е. Минина**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1405-251X>, [eminina79@mail.ru](mailto:eminina79@mail.ru)

**В.С. Чулков**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1948-8523>, [vlad.chulkov.1989@mail.ru](mailto:vlad.chulkov.1989@mail.ru)

<sup>1</sup> Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; 173003, Россия, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, д. 41

<sup>2</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

## Резюме

Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) осложняет течение беременности в 1–2% случаев с четкой тенденцией к ее увеличению. По сравнению с нормотензивными женщинами, женщины с ХАГ имеют высокий риск материнских и перинатальных осложнений. Лечение ХАГ с применением антигипертензивных препаратов вдвое снижает риск тяжелой АГ, но не уменьшает частоту преэклампсии или серьезных материнских осложнений, что, возможно, связано с небольшим количеством наблюдений в проведенных исследованиях. Кроме того, лечение ХАГ не влияет на смертность или заболеваемость плода и/или новорожденного независимо от срока старта антигипертензивной терапии. Традиционно используемые антигипертензивные препараты доказанно не являются тератогенными, при этом может наблюдаться увеличение частоты врожденных пороков развития, связанных, прежде всего, с неконтролируемой хронической АГ. Хотя назначение разрешенных антигипертензивных препаратов всем женщинам во время беременности эффективно для снижения артериального давления в большинстве случаев, остается неясным, существует ли оптимальный лекарственный препарат для монотерапии и какие лучше всего использовать комбинации антигипертензивных препаратов. Альтернативный подход заключается в индивидуализации лечения с использованием характеристик матери и особенностей артериального давления, помимо уровня артериального давления (например, вариабельности АД), которые также имеют прогностическую ценность. В данном обзоре рассмотрены современные данные о лечении беременных с ХАГ с позиции актуальных национальных и международных рекомендаций. Обсуждение существующих нерешенных вопросов может служить основой для персонализированного подхода в ведении и лечении беременных с ХАГ.

**Ключевые слова:** хроническая артериальная гипертензия, беременность, лечение, преэклампсия, неблагоприятные исходы беременности

**Для цитирования:** Чулков ВС, Николенко ЕС, Николаева ВД, Минина ЕЕ, Чулков ВС. Антигипертензивная терапия у беременных с хронической артериальной гипертензией. *Медицинский совет.* 2024;18(13):34–44. <https://doi.org/10.21518/ms2024-277>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## Antihypertensive therapy in pregnant women with chronic hypertension

**Vasily S. Chulkov**<sup>1✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>, [vschulkov@rambler.ru](mailto:vschulkov@rambler.ru)

**Ekaterina S. Nikolenko**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4958-4695>, [nikolenkokate@yandex.ru](mailto:nikolenkokate@yandex.ru)

**Valeria D. Nikolaeva**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0881-4952>, [qpawz@mail.ru](mailto:qpawz@mail.ru)

**Elena E. Minina**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1405-251X>, [eminina79@mail.ru](mailto:eminina79@mail.ru)

**Vladislav S. Chulkov**<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1948-8523>, [vlad.chulkov.1989@mail.ru](mailto:vlad.chulkov.1989@mail.ru)

<sup>1</sup> Yaroslav the Wise Novgorod State University; 41, B. St Petersburg St., Velikiy Novgorod, 173003, Russia

<sup>2</sup> South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

## Abstract

Chronic hypertension (CH) complicates the course of pregnancy in 1–2% of cases, and it is increasingly common. Compared with normotensive women, women with CH have a high risk of maternal and perinatal complications. Antihypertensive treatment of CH halves the risk of severe hypertension but does not reduce the incidence of preeclampsia or serious maternal complications, which may be due to the small number of observations in the studies conducted. In addition, the treatment of CH does not affect the mortality or morbidity of the fetus and/or newborn, regardless of the start date of antihypertensive therapy. Traditionally used antihypertensive drugs have been proven not to be teratogenic, while there may be an increase in the frequency of congenital malformations associated primarily with uncontrolled chronic hypertension. Although prescribing approved antihypertensive agents for all women during pregnancy are effective in lowering blood pressure in the most cases, it remains unclear whether there is an optimal drug for monotherapy and which combinations of antihypertensive drugs are best

used. An alternative approach is to individualize treatment using maternal characteristics and blood pressure characteristics, in addition to blood pressure levels (for example, blood pressure variability), which also have prognostic value. This review examines current data on the treatment of pregnant women with CH from the perspective of current national and international recommendations. Discussion of the existing unresolved issues can serve as a basis for a personalized approach in the management and treatment of pregnant women with CH.

**Keywords:** chronic arterial hypertension, pregnancy, treatment, preeclampsia, adverse pregnancy outcomes

**For citation:** Chulkov VS, Nikolenko ES, Nikolaeva VD, Minina EE, Chulkov VL. Antihypertensive therapy in pregnant women with chronic hypertension. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(13):34–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-277>.

**Conflict of interest:** the authors declare that there is no conflict of interest

## ВВЕДЕНИЕ

Популяционные исследования, а также систематические обзоры и метаанализы последовательно демонстрируют повышенный риск неблагоприятных материнских исходов, связанных с хронической артериальной гипертензией (АГ) во время беременности [1–4]. Риск увеличивается с тяжестью артериальной гипертензии и наличием поражения органов-мишеней [5, 6]. Хотя относительный риск этих осложнений значительно увеличивается, абсолютный риск серьезного поражения органов-мишеней (например, сердца, почек, головного мозга) низок при отсутствии преэклампсии или неконтролируемой АГ.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Клинические рекомендации определяют хроническую АГ как артериальное давление (АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст. до беременности или до 20 нед. беременности [7–9]. Хотя это и согласуется с общим определением АГ у взрослых в национальных и большинстве международных рекомендаций, тем не менее Американский колледж кардиологов (ACC) и Американская ассоциация сердца (АНА) снизили свой порог диагностики до 130/80 мм рт. ст., при этом от 130 до 139/80–89 мм рт. ст. обозначается как АГ 1-й стадии, а 140/90 мм рт. ст. – как стадия 2 [10, 11]. Если 130/80 мм рт. ст. стало бы порогом для диагностики хронической АГ во время беременности, было бы выявлено больше женщин с повышенным риском преэклампсии, преждевременных родов и гестационного сахарного диабета [12]. Кроме того, этим женщинам был бы полезен прием низких доз ацетилсалициловой кислоты, что основано на вторичном анализе более крупного исследования [13].

## ОБСЛЕДОВАНИЕ ЖЕНЩИН НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Более 90% беременных женщин с ХАГ имеют первичную («эссенциальную») АГ, связанную с генетической предрасположенностью и факторами образа жизни, и большинство из них были выявлены до беременности [14]. Различные генетические исследования выявили 2 типа аномалий: (1) <20 редких мутаций, которые в основном представляют собой гены, регулирующие минералокортикоидные или почечные пути, связанные со значительной

АГ и выявляемые в небольшом количестве семей, и (2) сотни генетических вариантов, связанных с очень небольшим повышением АД (примерно на 1 мм рт. ст.), которые вносят вклад в наше понимание патогенеза АГ, но не в лечение отдельных людей [15]. Чрезмерное потребление натрия (>3 г/сут хлорида натрия) или алкоголя или малоподвижный образ жизни – это модифицируемые факторы риска АГ вне беременности; однако мало что известно о влиянии потребления соли женщинами с хронической АГ во время беременности. Беременным женщинам не рекомендуется употреблять алкоголь, в то же время активация физической активности становится важным методом профилактики преэклампсии [16]. Следует отметить, что многие лекарства могут повышать АД, но играют меньшую роль в возникновении гипертензивных расстройств во время беременности. Комбинированные оральные контрацептивы и нестероидные противовоспалительные препараты должны быть отменены во время беременности, но некоторые женщины могут принимать безрецептурные (например, биологически активные добавки) или отпускаемые по рецепту лекарственные препараты по медицинским показаниям (такие как иммунодепрессанты или антидепрессанты) или употреблять запрещенные наркотики (такие как кокаин).

Основная «вторичная» причина АГ может быть связана с заболеваниями почек (например, хроническая болезнь почек или стеноз почечной артерии), сосудистой (например, коарктация аорты), эндокринной (например, первичный альдостеронизм, феохромоцитома, синдром Кушинга, гипотиреоз или тиреотоксикоз) или дыхательной (например, обструктивное апноэ во сне) систем. Хотя в совокупности считается, что на них приходится менее 10% случаев гипертонии, однако для первичного альдостеронизма характерна гиподиагностика. При систематическом скрининге, включая соотношение альдостерона к ренину, гиперальдостеронизм распространен среди лиц на стадии 1 (16%) и стадии 2 (22%) АГ по сравнению с нормотензивными лицами (11%) [17].

Экономически нецелесообразно проводить обследование на предмет вторичных причин АГ у всех беременных женщин или у всех взрослых вне беременности. Тем не менее считается разумным провести базовое обследование на ранних сроках беременности, если оно не проводилось до беременности. Цель состоит в том, чтобы исключить очевидные вторичные причины АГ и оценить исходный сердечно-сосудистый риск, хотя большинство тестов для него не рекомендуются во время

беременности, учитывая различия в референтных диапазонах и/или отсутствии значимых изменений в лечении во время беременности. Дополнительные тесты могут быть полезны для последующего обследования при подозрении на присоединение преэклампсии. При исключении вторичных причин АГ беременную женщину следует направить на обследование к узкому специалисту [18].

Исходный риск пороков развития плода должен быть рассчитан количественно, поскольку многие женщины могут не осознавать, что от 1 до 5% всех беременностей осложняются серьезными врожденными дефектами. Кроме того, нелеченая хроническая АГ может еще больше увеличить этот риск, особенно в случае сердечно-сосудистых дефектов, расщелины губы или неба и гипоспадии [19, 20]. Механизм развития этих пороков при этом не ясен, и даже несмотря на то, что антигипертензивные препараты, по-видимому, не приводят к их развитию и, скорее всего, не увеличивают риск самопроизвольного выкидыша, информация по этим данным остается ограниченной [21].

Поскольку примерно половина беременностей является незапланированными, женщинам с хронической АГ репродуктивного возраста в идеале следует назначать антигипертензивные средства, которые безопасны во время беременности. Хотя ни один антигипертензивный препарат не обладает доказанным тератогенным эффектом для человека, первоначальная взаимосвязь между ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и врожденными дефектами, возможно, была вызвана остаточным влиянием АГ. Однако в проспективной когорте (138 женщин) назначение иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) было ассоциировано с самопроизвольным выкидышем (но не с пороками развития) по сравнению как с гипертензивным, так и с нормотензивным контролем; большинство женщин в этом исследовании (79,8%) принимали иАПФ. По данным метаанализа 5 контролируемых когортных исследований (786 младенцев, чьи матери получали иАПФ или БРА, 1 723 – другие антигипертензивные средства и 1 091 472 неэкспонированные случаи), иАПФ, БРА и другие антигипертензивные средства имели тератогенные эффекты [22]. Учитывая противоречивые данные, допустимо продолжать прием антигипертензивных препаратов, включая иАПФ и БРА, до зачатия. Эта практика может быть особенно важна для женщин, принимающих иАПФ с целью нефропротекции при хронической болезни почек. Зачатие может занимать до 12 мес., и женщины старше 30 лет имеют больший риск бесплодия, поэтому замена медикаментозного лечения до беременности может означать, что лечение таких женщин может продолжаться в течение 1–2 лет [12].

## ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Существовало опасение, что лечение нетяжелой АГ может снизить маточно-плацентарную перфузию, что приводит к неблагоприятным перинатальным исходам. Это подкреплялось результатами метарегиессионного анализа, который показал, что резкое снижение АД, вызванное

антигипертензивными препаратами, связано с повышенным риском рождения маловесного ребенка < 10 перцентиля и более низкой средней массой тела. Однако пероральная антигипертензивная терапия снижала вдвое риск тяжелой АГ (систематический обзор, 31 исследование, 3 485 женщин), при этом не отмечалось снижения частоты неблагоприятных материнских и перинатальных исходов [23, 24]. В 2015 г. было опубликовано исследование Международного контроля артериальной гипертензии во время беременности (CHIPS) по оценке влияния контроля АД на исходы беременностей. В целом 987 женщин с хронической (75%) или гестационной (25%) АГ на сроке беременности от 14 до 33 нед. были рандомизированы для «жесткого» (целевое диастолическое АД менее 85 мм рт. ст.) или «менее жесткого» (целевое диастолическое АД менее 100 мм рт. ст.) контроля АД с использованием лабеталолола в качестве препарата первой линии. «Жесткий» (по сравнению с «менее жестким») контроль снижал частоту тяжелой АГ (27,5% против 40,6%; скорректированный ОШ 0,56; 95% ДИ 0,42–0,74), тромбоцитопении (количество тромбоцитов <100×10<sup>9</sup>/л; 1,6% против 4,3%; скорректированный ОШ, 0,38; 95% ДИ 0,17–0,87) и повышение уровня печеночных трансаминаз (1,8% против 4,3%; скорректированный ОШ 0,43; 95% ДИ 0,19–0,95), хотя не было отмечено снижения серьезных материнских осложнений (2,0% против 3,7%; скорректированный ОШ 0,57; 95% ДИ 0,26–1,27) [25]. Женщины с сопутствующими заболеваниями (например, заболеваниями почек, прегестационным сахарным диабетом) были исключены, поскольку «жесткий» контроль был общепринятой практикой для уменьшения прогрессирования основного заболевания почек или сердечно-сосудистой системы, как и вне беременности. Важно отметить, что в исследовании CHIPS не было выявлено влияния «жесткого» контроля на перинатальную смертность или заболеваемость (потеря беременности или высокая частота оказания неонатальной помощи в течение >48 ч, 30,7% против 31,4% соответственно; скорректированный ОШ, 0,98; 95% ДИ, 0,74–1,30), или вес при рождении < 10 перцентиля (19,7% против 16,1%; скорректированный ОШ, 1,28; 95% ДИ, 0,93–1,79), или преждевременные роды (31,5% против 35,6%; скорректированный ОШ 0,85; 95% ДИ, 0,64–1,11) [26, 27].

«Жесткий» контроль АД в исследовании CHIPS был достигнут с помощью простого алгоритма титрования, повышения или понижения антигипертензивных препаратов, одного или нескольких. Представляется также маловероятным, что клиницистам было бы удобно держать АД ниже 130/80 мм рт. ст., если бы были приняты пороговые значения согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологов (ACC) и Американской ассоциации сердца (AHA). Пять национальных и международных рекомендаций (Россия, Канада, Великобритания, Польша и Международное общество по изучению артериальной гипертензии во время беременности [ISSHP]) в настоящее время одобряют «жесткий» контроль АД при всех формах АГ во время беременности, основываясь на результатах исследования CHIPS [9, 28–30]. Другие общества пока не считают эти доказательства окончательными. Общество медицины матери и плода (SMFM)

считает приемлемым как «жесткий», так и «менее жесткий» контроль, рекомендуя поддерживать АД на уровне 120–159/80–104 мм рт. ст. у женщин с хронической АГ низкого риска [31]. Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG) рекомендует экстренное лечение АД, когда оно достигает серьезных уровней (например, 160/110 мм рт. ст.) при отсутствии сопутствующих заболеваний [3].

Были высказаны ключевые опасения в отношении экстраполяции результатов CHIPS на пациентов с легкой и умеренной хронической АГ. Например, размер выборки этой подгруппы пациентов был недостаточным для оценки ключевых перинатальных исходов, таких как рождение маловесных детей и показания к преждевременным родам. Кроме того, лишь небольшой процент пациентов с легкой и умеренной гипертензией был включен в исследование до 20 нед., и более половины пациентов продолжали получать антигипертензивную терапию при рандомизации, поэтому сравнение между антигипертензивной терапией и отсутствием терапии было неадекватным.

В открытом многоцентровом исследовании хронической АГ и беременности (CHAPE) 2022 г. 2 408 беременных женщин на сроке менее 23 нед. беременности с нетяжелой хронической АГ в 61 центре были рандомизированы для старта антигипертензивной терапии при пороговом уровне АД 140/90 мм рт. ст. или отсутствия лечения до развития тяжелой АГ (определяемой как систолическое АД  $\geq$  160 или диастолическое АД  $\geq$  105 мм рт. ст.) (контрольная группа) [32]. Частота первичного совокупного исхода (преэклампсия

с тяжелыми проявлениями, преждевременные роды по медицинским показаниям на сроке менее 35 нед. беременности, отслойка плаценты или смерть плода или новорожденного) была снижена в группе активного лечения (30,2 против 37,0%; скорректированное отношение рисков 0,82, 95% ДИ 0,74–0,92) без существенных различий в частоте задержки роста плода или серьезной неонатальной или материнской заболеваемости. Это исследование представляет наиболее надежное доказательство данной стратегии антигипертензивной терапии для клинической практики.

В свете опасений исследования CHIPS, а также данных исследования CHAP, показывающих отсутствие увеличения частоты задержки роста плода при пороге АД 140/90 мм рт. ст. для антигипертензивного лечения у беременных с хронической АГ, считается, что связь между строгим контролем и рождением маловесных детей, обнаруженная в подгруппе пациентов с хронической АГ в исследовании CHIPS, не оправдывает прекращения антигипертензивного лечения при АД, превышающем 140/90 мм рт. ст. [12].

## ВЫБОР АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА

Стартовую антигипертензивную терапию следует начать в виде монотерапии препаратами первой линии [33]. Наиболее часто используемые и рекомендуемые антигипертензивные препараты относятся к различным классам лекарственных средств (табл. 1) [34, 35]. Все они проходят через плаценту.

- **Таблица 1.** Основные препараты для плановой терапии хронической артериальной гипертензии [34, 35]
- **Table 1.** Common oral antihypertensive agents in chronic hypertension [34, 35]

| Препарат         | Форма выпуска; дозы, способ применения   | Примечание  |
|------------------|--|---|
| Метилдопа        | Таблетки 250 мг.<br>Начальная доза 250 мг внутрь до или после еды 2–3 раза в сутки, далее титрация доз по уровню АД, средняя суточная доза – 1000 мг, максимальная суточная доза – 3000 мг | Антигипертензивный препарат центрального действия. Препарат 1-й линии. Наиболее изученный антигипертензивный препарат для лечения АГ в период беременности. Седация является частым побочным эффектом   |
| Нифедипин        | Таблетки пролонгированного действия.<br>Прием по 20–40 мг 2 раза в день внутрь, не разжевывая, или 30–60 мг 1 раз в сутки.<br>Максимальная суточная доза – 120 мг                          | Блокатор «медленных» кальциевых каналов. Препарат 1-й или 2-й линии для лечения АГ в период беременности (после 20-й нед.) и в послеродовом периоде.<br>Для плановой терапии не следует применять короткодействующие формы (10 мг) из-за риска острого и резкого падения артериального давления, что может привести к снижению маточно-плацентарной перфузии, а также к более высокой частоте головной боли и тахикардии.<br>Показан пациенткам старше 18 лет |
| Метопролол       | Таблетки 25/50/100 мг.<br>Прием по 50–100 мг 1–2 раза в день внутрь, вне зависимости от приема пищи, максимальная суточная доза – 200 мг   | $\beta$ -адреноблокатор селективный.<br>Показан пациентам старше 18 лет с соотношением «пользы и риска»   |
| Бисопролол       | Таблетки 2,5/5 мг.<br>Прием по 1,25–10 мг 1 раз в день внутрь, вне зависимости от приема пищи, максимальная суточная доза – 10 мг  | $\beta$ -адреноблокатор селективный. Показан пациентам старше 18 лет с соотношением «пользы и риска»  |
| Клонидин         | Таблетки 0,15 мг.<br>Прием по 0,075–0,15 мг 2–3 раза в день во время или после приема пищи   | Антигипертензивный препарат центрального действия.<br>Показан пациентам старше 18 лет с соотношением «пользы и риска»   |
| Амлодипин        | Таблетки 5/10 мг.<br>Прием по 5–10 мг 1 раз в день внутрь, максимальная суточная доза – 10 мг  | Блокатор «медленных» кальциевых каналов.<br>Показан пациентам старше 18 лет   |
| Гидрохлоротиазид | Таблетки 25 мг.<br>Прием по 25–50 мг 1 раз в день внутрь, максимальная суточная доза – 100 мг  | Тиазидоподобный диуретик.<br>Противопоказан в I триместре беременности.<br>Показан пациентам старше 18 лет с соотношением «пользы и риска»  |

Метилдопа является центральным агонистом альфа<sub>2</sub>-адренорецепторов, который уменьшает тонус симпатической нервной системы и снижает периферическое сосудистое сопротивление. Доступен только в пероральной форме. Несмотря на то что были описаны побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (головное головокружение, депрессия), женщины не меняли лекарство при приеме метилдопы (0/133) в сравнении с бета-блокаторами (1/139) по результатам рандомизированных исследований.

Нифедипин – дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, который влияет на гладкомышечные клетки сосудистой стенки, приводит к вазодилатации и снижению системного сосудистого сопротивления. Нифедипин выпускается в 3 формах для приема внутрь: капсулы (сублингвальная форма), таблетки с модифицированным высвобождением и пролонгированным высвобождением (пролонгированным или длительным действием). Нифедипин может вызывать рефлекторную тахикардию, приливы и/или головную боль (особенно у лиц с предрасположенностью) и периферические отеки при применении в высоких дозах.

В некоторых странах (Россия, Канада) применяются выселективные бета-блокаторы в связи с тем, что лабетолол был изъят с рынка 30 лет назад главным образом из-за гепатотоксичности. Следует определенно избегать приема атенолола во время беременности из-за доказанного повышенного риска низкого веса при рождении [36]. Бисопролол может хорошо переноситься в течение первого триместра беременности, в то же время потенциальное неблагоприятное воздействие длительного приема бисопролола на рост плода невозможно полностью исключить [37]. Действительно, длительное внутриутробное воздействие метопролола или бисопролола (во втором и третьем триместрах беременности) может увеличить риск рождения детей с малым весом, хотя и без серьезных неонатальных осложнений. До сих пор остается предметом споров, в какой степени АГ матери способствует снижению массы тела при рождении. Лечение метопрололом или бисопрололом является хорошо переносимым методом лечения, но в каждом конкретном случае рекомендуется тщательное наблюдение за новорожденным [38].

Клонидин имеет механизм действия, аналогичный метилдопе, и может быть эффективным препаратом для лечения нетяжелой АГ во время беременности [39]. Однако он имеет плохо переносимые побочные эффекты (головная боль, депрессия, нарушение сна, сухость во рту и др.) и возможность возникновения рикошетной АГ в случае внезапной отмены, поэтому предпочтительны другие препараты.

Хотя амлодипин широко применяется у небеременных женщин с АГ, имеются лишь ограниченные данные о его применении во время беременности [40]. Самый большой отчет о задокументированных исходах родов был среди 231 японской женщины, из которых 48 принимали амлодипин в первом триместре беременности, 54 принимали другие антигипертензивные средства, а 129 страдали АГ, но не принимали никаких лекарств [41]. Частота морфологических нарушений плода

была одинаковой в трех группах (4,2–5,6%), что позволяет предположить, что амлодипин не может быть связан с повышенным риском пороков развития. В другом исследовании частота серьезных врожденных аномалий у детей от женщин, принимавших и не принимавших амлодипин в первом триместре, составила 11,4% (5 из 44) и 9,0% (12 из 134) соответственно, а частота множественных аномалий составила 2,3% (1 из 44) и 2,2% (3 из 134) соответственно. Никакой достоверности различий не наблюдалось. Скорректированное отношение шансов для серьезных врожденных аномалий при применении амлодипина по сравнению с другими антигипертензивными препаратами составило 1,23 (95% ДИ 0,40–3,72) [42]. Результаты систематического обзора и метаанализа 2022 г. показали, что эффективность амлодипина немного превосходит эффективность нифедипина в лечении АГ во время беременности (ОР 1,06, 95% ДИ 1,01–1,10) при сниженном риске побочных эффектов у матери (ОР 0,42, 95% ДИ 0,29–0,61). Анализ подгрупп показал, что амлодипин позволяет лучше контролировать уровень систолическое АД (ОР – 11,68, 95% ДИ от 17,98 до 5,37) и диастолическое АД (ОР – 7,44, 95% ДИ от 13,81 до 1,06) по сравнению с нифедипином пролонгированного действия. Кроме того, не было выявлено различий между амлодипином и нифедипином в отношении исходов беременности, включая кесарево сечение, преждевременные роды, отслойку плаценты, задержку роста плода, дистресс плода, асфиксию новорожденного [43].

Гидрохлоротиазид, используемый в качестве средства второй линии, поддерживается ACOG [3]. Продолжающееся применение не связано с уменьшением объема ОЦК, и опасения по поводу побочных эффектов у новорожденных не подтверждаются в испытаниях по применению тиазидов для профилактики преэклампсии [44]. Прием диуретиков следует начинать во время беременности только в том случае, если они клинически показаны для лечения АГ, связанной с перегрузкой объемом (хроническое заболевание почек или сердечная недостаточность), или когда другие препараты не смогли достичь целевых значений АД.

В метаанализе 2017 г. (15 исследований, 1 166 женщин) антигипертензивная терапия (по сравнению с плацебо или отсутствием терапии) у женщин с хронической АГ уменьшала тяжелую АГ без различий в других исходах [45]. В метаанализе 2020 г. различных препаратов (включая плацебо или отсутствие терапии) (14 испытаний, 1 956 женщин с хронической АГ, обычно без сопутствующих заболеваний) показано, что многие лекарственные препараты снижали частоту тяжелой АГ по сравнению с плацебо или отсутствием терапии: нифедипин, метилдопа, пиндолол; нифедипин больше уменьшал тяжелую АГ по сравнению с фуросемидом, как и пиндолол по сравнению с фуросемидом. Оба препарата, нифедипин и метилдопа, снижали частоту отслойки плаценты по сравнению с плацебо или отсутствием терапии. Не было обнаружено различий в частоте преэклампсии, кесарева сечения, преждевременных родов и перинатальной смерти [46].

Эти данные согласуются с более широким систематическим обзором антигипертензивных средств

в сравнении с плацебо или отсутствием терапии во время беременности (31 исследование, 3 485 женщин) и сравнением различных антигипертензивных средств (29 исследований, 2 774 женщины); как правило, тип гипертензивного расстройства не был установлен [24]. Применение нескольких препаратов снижает частоту тяжелой АГ по сравнению с отсутствием антигипертензивных средств. Однако, как ранее было установлено, ни нифедипин, ни метилдопа не уменьшают отслойку плаценты.

Сравнение метилдопы в качестве золотого стандарта показало, что бета-блокаторы (любые, включая лабеталол) и блокаторы кальциевых каналов, взятые вместе, могут снизить риск тяжелой АГ. Кроме того, бета-блокаторы, но не блокаторы кальциевых каналов, могут снизить риск преэклампсии по сравнению с плацебо или отсутствием терапии; однако когда бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов сравнивались напрямую, бета-блокаторы не уменьшали преэклампсию, как ожидалось по результатам предыдущих исследований [27].

Другие антигипертензивные препараты, которые требуются от 8 до 40% женщин, следует применять, если целевые уровни АД не достигаются при монотерапии средними дозами. На основании принципов антигипертензивной терапии вне беременности, дополнительный препарат следует назначать из другого класса лекарственных средств. Основное внимание уделялось первоначальному выбору и дозе, максимальной дозировке антигипертензивных средств, а не увеличению дозы и добавлению второго препарата. В *табл. 2* представлен протокол титрования дозы, предложенный Международным обществом по изучению артериальной гипертензии во время беременности (ISSHP) [29]. Это может оказаться полезным, поскольку пероральные антигипертензивные средства эффективно устраняют риск развития тяжелой АГ.

Для перорального лечения тяжелой АГ можно использовать те же препараты (метилдопа, нифедипин, бета-блокаторы). При хронической АГ и величинах САД  $\geq 160$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 110$  мм рт. ст. рекомендована двух-/трехкомпонентная антигипертензивная терапия [33]. При этом возможно назначение метопролола,

бисопролола, амлодипина, клонидина, гидрохлоротиазида [38, 39, 41, 47]. Беременным с хронической АГ в качестве двухкомпонентной антигипертензивной терапии рекомендуется рассмотреть возможность назначения фиксированной комбинации с целью лучшего контроля АД и улучшения приверженности к терапии [48]. В отечественной литературе представлено исследование, оценивающее эффективность комбинированной фиксированной терапии бисопролола 2,5 мг и гидрохлоротиазида 6,25 мг у беременных с хронической АГ и преэклампсией [49].

Однако если необходимо внутривенное лечение, тогда используются другие парентеральные препараты (*табл. 3*).

Иногда беременным женщинам можно назначать перорально нифедипин короткого действия, если нет возможности для внутривенного введения, при этом вторая доза вводится только через 30–60 мин, если сохраняется тяжелая АГ. Однако сублингвальный прием нифедипина короткого действия противопоказан. Внутривенное введение нитроглицерина является препаратом выбора, если присоединяется тяжелая преэклампсия в сопровождении отека легких (начиная с инфузии 5 мг/мин с последующим постепенным увеличением каждые 3–5 мин до максимальной дозы от 100 до 200 мг/мин) [9, 18]. Также можно рассмотреть возможность внутривенного введения урапидила [8].

Эсмолол является относительно кардиоселективным бета-блокатором с коротким периодом полувыведения и продолжительностью действия. Ни в одном исследовании не описывалось использование эсмолола для лечения преэклампсии, но он использовался у беременных для контроля симпатической гиперактивности вследствие тироидного шторма [50]. Внутривенное введение сульфата магния рекомендуется для профилактики эклампсии и лечения судорог [51, 52].

Среднее АД не должно снижаться более чем на 25% в течение двух часов, систолическое АД не должно снижаться ниже 130 мм рт. ст., а диастолическое АД не должно снижаться ниже 80 мм рт.ст. АД в диапазоне от 130 до 150/от 80 до 100 мм рт. ст. является идеальным. Не рекомендуется у женщин с гипертензивными

● **Таблица 2.** Титрование доз антигипертензивной терапии для контроля умеренной артериальной гипертензии во время беременности

● **Table 2.** Suggested dose titration of antihypertensive therapy to control mild hypertension during pregnancy

| Препараты первой линии | Дозировка (мг × р/сут) |   |           |  |                     |              |
|------------------------|------------------------|---|-----------|--|---------------------|--------------|
|                        | Низкая*                | АД не контролируется                        | Средняя   | АД не контролируется                                   | Высокая**           | Максимальная |
|                        |                        | Переходите к средней дозе того же лекарства |           | Добавить ЛС другого класса в низкой дозе. До 3 средств |                     |              |
| Метилдопа              | 250 × 3–4              | →   | 500 × 3–4 | →  | 750 × 3             | 2500/сут     |
| Нифедипин (МВ)*        | 10 × 2–3               | →   | 20 × 2–3  | →  | 30 × 3–4            | 120/сут      |
| Нифедипин (ДД)*        | 30 × 1                 | →   | 30/60 × 1 | →  | 30 утро<br>60 вечер | 120/сут      |

МВ – модифицированного высвобождения; ДД – длительного действия (\* препараты зарегистрированы в Российской Федерации).

\* Стартовые дозы выше, чем обычно рекомендуется для взрослых, учитывая более быстрый клиренс во время беременности; \*\* Когда лекарство принимается в высокой (или максимальной) дозе, рассмотрите возможность использования другого класса лекарства для лечения любой тяжелой артериальной гипертензии.

- **Таблица 3.** Антигипертензивные препараты для экстренного снижения артериального давления при беременности [18]
- **Table 3.** Antihypertensive drugs for treatment of hypertensive emergencies in pregnancy [18]

| Препарат                     | Способ введения | Начало действия | Продолжительность действия | Начальная доза                                 | Титрование дозы                          | Максимальная доза |
|------------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------|--|--|-------------------|
| Нифедипин короткого действия | Оральный        | 5–10 мин        | 2–4 ч                      | 10–20 мг                                       | Повторите через 30 мин, если необходимо  | 30 мг             |
| Нитроглицерин                | В/в инфузия     | 1–5 мин         | 3–5 мин                    | 5 мкг/мин                                      | Увеличение на 5 мкг/мин каждые 5 мин     | 200 мкг/мин       |
| Эсмолол                      | В/в инфузия     | <1 мин          | 15–30 мин                  | болюс 500 мкг/кг; поддерживающая 50 мкг/кг/мин | Увеличение на 50 мкг/кг/мин каждые 4 мин | 300 мкг/кг/мин    |
| Урапидил                     | В/в инфузия     | 3–5 мин         | 4–6 ч                      | Болюс 12,5–25 мг; поддерживающая 5–40 мг/ч     |  | 40 мг/ч           |

нарушениями во время беременности чрезмерное снижение АД. Целевой диапазон диастолического АД должен находиться в диапазоне 80–85 мм рт. ст. [53, 54]. Во время лечения следует тщательно контролировать ЧСС и АД у матери и состояние плода. Если роды не происходят в течение нескольких дней или недель, при необходимости можно начать поддерживающую терапию пероральными антигипертензивными препаратами [18].

### НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Физические упражнения могут играть роль в профилактике гипертензивных расстройств во время беременности [55], особенно у пациенток из группы высокого риска (например, гестационного сахарного диабета, избыточного веса или ожирения) [56]. Снижение активности (включая постельный режим) у пациентов с преэклампсией может улучшить маточно-плацентарный кровоток и предотвратить ухудшение течения АГ, особенно если АД не контролируется должным образом; однако нет никаких доказательств того, что он значительно улучшает основные исходы для матери или плода. Рекомендации по уровню активности должны быть индивидуальными. Например, пациентка со стабильной хронической АГ на ранних сроках беременности вряд ли получит пользу от ограничения физической активности, в то время как пациентка с впервые диагностированной преэклампсией в третьем триместре может иметь более стабильное АД, если она ограничит физическую активность во время амбулаторного лечения. Ограничение физической активности не件зно для большинства пациентов и может быть связано с ухудшением физического состояния, потерей костной массы и повышенным риском тромбоемболических осложнений [57]. Крупные рандомизированные исследования не оценивали пользу и риски постельного режима при ведении беременных с АГ любой этиологии. Метаанализ, изучавший влияние постельного режима во время беременности для лечения АГ, включал только четыре исследования с общим числом 449 участников [58]. В двух исследованиях (145 участников) строгий постельный режим сравнивался с некоторым отдыхом в больнице

у пациентов с протеинурической АГ, и не было обнаружено различий в результатах между группами. В двух других исследованиях (304 участника) постельный режим в больнице сравнивался с обычной деятельностью дома для пациентов с непротеинурической АГ, и сообщалось, что определенный постельный режим был связан со снижением риска тяжелой АГ (одно исследование, 218 участников, относительный риск [ОР] 0,58, 95% ДИ 0,38–0,89) и риска преждевременных родов (одно исследование, 218 участников, ОР 0,53, 95% ДИ 0,29–0,99). В послеродовом периоде следует подчеркнуть потенциальную кардиометаболическую пользу физических упражнений для здоровья, что должно стать хорошей клинической практикой.

Беременным рекомендуется здоровая диета без значительного ограничения соли. Имеется минимальная информация о влиянии начала диеты с низким содержанием соли, или диеты для остановки АГ (DASH) до беременности, или ее продолжения на протяжении всей беременности [59–61]. Для пациенток, уже соблюдающих одну из этих диет, целесообразно продолжение ее во время беременности. Начинать резкое ограничение соли не рекомендуется, поскольку это может привести к снижению внутрисосудистого объема, и нет убедительных доказательств того, что это помогает в профилактике или лечении АГ во время беременности.

### АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Поскольку в большинстве исследований оценивалась антигипертензивная терапия до, а не после родов, фактических данных недостаточно для рекомендаций по ведению послеродового периода. Тем не менее разумно продолжать «жесткий» контроль АД после родов. АД может повыситься после того, как женщина покинет больницу (пик приходится на 3–6-й день после родов). В послеродовом периоде для профилактики развития АГ тяжелой степени рекомендована антигипертензивная терапия с учетом противопоказаний в период лактации [8, 9, 36, 62, 63]. В рандомизированном исследовании самоконтроль с титрованием антигипертензивных

препаратов под руководством врача был связан с более низким артериальным давлением через девять месяцев после родов по сравнению с обычным наблюдением [64]. В послеродовом периоде при тяжелой АГ рекомендована антигипертензивная терапия до достижения целевых значений АД ниже 140/85 мм рт. ст. [29, 33, 53]. В период лактации в качестве антигипертензивной терапии рекомендовано назначать нифедипин и метилдопу [65]. Все вышеперечисленные препараты, принимаемые кормящей матерью, экскретируются с грудным молоком, однако большинство антигипертензивных препаратов присутствует в грудном молоке в очень низких концентрациях, за исключением нифедипина, концентрация которого в грудном молоке аналогична концентрации в материнской плазме [66]. Следует иметь в виду, что в послеродовом периоде назначение метилдопы может вызывать развитие депрессивных состояний (послеродовый период характеризуется повышенной уязвимостью к депрессии) [3, 18, 33]. При неэффективности вышеуказанной схемы рекомендовано добавить к ней метопролол (имеет низкий процент проникновения в грудное молоко – менее 2%) или амлодипин (уровни амлодипина в молоке обычно низкие, а уровни в плазме у детей, находящихся на грудном вскармливании, не обнаруживаются) либо заменить один из используемых препаратов на другие препараты в соответствии с их инструкцией к медицинскому применению<sup>1</sup>. При лактации не рекомендовано назначение диуретиков (фуросемид, гидрохлоротиазид и спиронолактон), т. к. они могут снижать количество молока [67].

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы не рекомендуются здоровым женщинам с артериальной гипертензией в послеродовом периоде [68]. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в послеродовом периоде следует ограничить женщинам с сопутствующими кардиоренальными заболеваниями, но при отсутствии преждевременных родов или

почечной недостаточности у новорожденных. В Российской Федерации их применение во время лактации абсолютно противопоказано, следовательно, при необходимости их назначения в послеродовый период лактация должна быть прекращена.

В послеродовом периоде следует подчеркнуть потенциальную кардиометаболическую пользу физических упражнений, что будет являться хорошей клинической практикой [69, 70]. У лиц, которые занимаются физическими упражнениями с умеренным уровнем нагрузки, не наблюдается изменений в количестве или составе грудного молока или в приеме грудного молока ребенком [71]. Через шесть недель после родов женщинам следует стремиться следовать рекомендациям и заниматься физической активностью умеренной интенсивности не менее 150–300 мин в неделю [72].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины с хронической АГ имеют высокий риск развития осложнений во время беременности, следовательно, чрезвычайно важно вовлекать их в самостоятельное измерение АД, непрерывно контролировать назначаемую антигипертензивную терапию, информировать о том, что лечение с помощью антигипертензивной терапии вдвое снижает риск прогрессирования тяжелой АГ. Одним из приоритетных направлений для будущих исследований являются вопросы учета результатов гемодинамического контроля АД для выбора конкретного препарата в сравнении с титрованием антигипертензивной терапии до целевого уровня АД, а также вопросы эффективности применения фиксированных комбинаций препаратов, разрешенных к применению. Все это приблизит нас к тому, чтобы предложить женщинам с хронической АГ более персонализированный подход в их ведении во время беременности.

Поступила / Received 10.06.2024  
Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2024  
Принята в печать / Accepted 28.06.2024

<sup>1</sup> Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Metoprolol. 2023; Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Amlodipine. 2018.

## Список литературы / References

1. Panaitescu AM, Syngelaki A, Prodan N, Akolekar R, Nicolaides KH. Chronic hypertension and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(2):228–235. <https://doi.org/10.1002/uog.17493>.
2. Ananth CV, Duzyj CM, Yadava S, Schwebel M, Tita ATN, Joseph KS. Changes in the Prevalence of Chronic Hypertension in Pregnancy, United States, 1970 to 2010. *Hypertension.* 2019;74(5):1089–1095. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12968>.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e26–e50. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003020>.
4. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g2301. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2301>.
5. Ankumah NA, Cantu J, Jauk V, Biggio J, Hautz J, Andrews W et al. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with mild chronic hypertension before 20 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2014;123(5):966–972. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000205>.
6. Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Nicolaides KH, Kametas NA. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):337–337. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.12.235>.
7. Scott G, Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, Magee LA. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(25):S1222–S1236. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.018>.
8. Thomopoulos C, Hitij JB, De Backer T, Gkaliagkousi E, Kreutz R, Lopez-Sublet M et al. Management of hypertensive disorders in pregnancy: a Position Statement of the European Society of Hypertension Working Group "Hypertension in Women". *J Hypertens.* 2024;42(7):1109–1132. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003739>.
9. Стрюк РИ, Бунин ЮА, Гурьева ВМ, Иртыга ОБ, Коков ЛС, Коломацкая ОЕ и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018;(3):91–134. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134>.
10. Stryuk RI, Bunin YuA, Guryeva VM, Irtyuga OB, Kokov LS, Kolomatskaya OE et al. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National recommendations. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(3):91–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134>.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report

- of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13–e115. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000065>.
11. Sutton EF, Hauspurg A, Caritis SN, Powers RW, Catov JM. Maternal Outcomes Associated With Lower Range Stage 1 Hypertension. *Obstet Gynecol*. 2018;132(4):843–849. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002870>.
  12. Magee LA, Khalil A, Kametas N, von Dadelszen P. Toward personalized management of chronic hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1196–S1210. <https://doi.org/10.1097/10.1016/j.ajog.2020.07.026>.
  13. Hauspurg A, Sutton EF, Catov JM, Caritis SN. Aspirin Effect on Adverse Pregnancy Outcomes Associated With Stage 1 Hypertension in a High-Risk Cohort. *Hypertension*. 2018;72(1):202–207. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11196>.
  14. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(2):134. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.10.878>.
  15. Wan EYF, Fung WT, Schooling CM, Au Yeung SL, Kwok MK, Yu YET et al. Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Disease in UK Biobank: A Mendelian Randomization Study. *Hypertension*. 2021;77(2):367–375. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16138>.
  16. Mottola MF, Davenport MH, Ruchat SM, Davies GA, Poitras V, Gray C et al. No. 367-2019 Canadian Guideline for Physical Activity throughout Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(11):1528–1537. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.07.001>.
  17. Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PN, Williams GH et al. The Unrecognized Prevalence of Primary Aldosteronism: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(1):10–20. <https://doi.org/10.7326/M20-0065>.
  18. Cífková R. Hypertension in Pregnancy: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30(4):289–303. <https://doi.org/10.1007/s40292-023-00582-5>.
  19. van Gelder MM, Van Bennekom CM, Louik C, Werler MM, Roelvelnd N, Mitchell AA. Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use, and the risk of birth defects: a case-control study. *BJOG*. 2015;122(7):1002–1009. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13138>.
  20. Ramakrishnan A, Lee LJ, Mitchell LE, Agopian AJ. Maternal Hypertension During Pregnancy and the Risk of Congenital Heart Defects in Offspring: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(7):1442–1451. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1182-9>.
  21. Bateman BT, Huybrechts KF, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Oberg AS et al. Chronic hypertension in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(3):337. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.09.031>.
  22. Walfisch A, Al-maawali A, Moretti ME, Nickel C, Koren G. Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers. *J Obstet Gynaecol*. 2011;31(6):465–472. <https://doi.org/10.3109/01443615.2011.579197>.
  23. von Dadelszen P, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: an updated meta-regression analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002;24(12):941–945. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30592-8](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30592-8).
  24. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(10):CD002252. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002252.pub4>.
  25. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015;372(5):407–417. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404595>.
  26. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S et al. Can adverse maternal and perinatal outcomes be predicted when blood pressure becomes elevated? Secondary analyses from the CHIPS (Control of Hypertension In Pregnancy Study) randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(7):763–776. <https://doi.org/10.1111/aogs.12877>.
  27. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S et al. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? *Hypertension*. 2016;68(5):1153–1159. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862>.
  28. Butalia S, Audibert F, Côté AM, Firoz T, Logan AG, Magee LA et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for the Management of Hypertension in Pregnancy. *Can J Cardiol*. 2018;34(5):526–531. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.02.021>.
  29. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022;27:148–169. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008>.
  30. Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosiński P, Bomba-Oporó D, Adamczak M, Bekiesińska-Figatowska M et al. Management of hypertension in pregnancy: prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. *Kardiol Pol*. 2019;77(7-8):757–806. <https://doi.org/10.33963/KP.14904>.
  31. SMFM Statement: benefit of antihypertensive therapy for mild-to-moderate chronic hypertension during pregnancy remains uncertain. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):3–4. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.04.013>.
  32. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K et al. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1781–1792. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201295>.
  33. Garovic VD, White WM, Vaughan L, Saiki M, Parashuram S, Garcia-Valencia O et al. Incidence and Long-Term Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2323–2334. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.028>.
  34. Чулков ВС, Мартынов АИ, Кокорин ВА. Артериальная гипертензия у беременных: дискуссионные вопросы национальных и международных рекомендаций. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(54):46–54. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4181>.
  35. Чулков VS, Мартынов AI, Кокорин VA. Hypertension in pregnancy: controversial issues of national and international guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(54):46–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4181>.
  36. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
  37. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>.
  38. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cífková R, De Bonis M et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165–3241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>.
  39. Hoeltzenbein M, Fietz AK, Kayser A, Zinke S, Meister R, Weber-Schoendorfer C et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to bisoprolol: an observational cohort study. *J Hypertens*. 2018;36(10):2109–2117. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001818>.
  40. Kayser A, Beck E, Hoeltzenbein M, Zinke S, Meister R, Weber-Schoendorfer C et al. Neonatal effects of intrauterine metoprolol/bisoprolol exposure during the second and third trimester: a cohort study with two comparison groups. *J Hypertens*. 2020;38(2):354–361. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002256>.
  41. Rothberger S, Carr D, Brateng D, Hebert M, Easterling TR. Pharmacodynamics of clonidine therapy in pregnancy: a heterogeneous maternal response impacts fetal growth. *Am J Hypertens*. 2010;23(11):1234–1240. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.159>.
  42. Ahn HK, Nava-Ocampo AA, Han JY, Choi JS, Chung JH, Yang JH et al. Exposure to amlodipine in the first trimester of pregnancy and during breastfeeding. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(2):179–187. <https://doi.org/10.1080/10641950701204554>.
  43. Mito A, Murashima A, Wada Y, Miyasato-Isoda M, Kamiya CA, Waguri M et al. Safety of Amlodipine in Early Pregnancy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(15):e012093. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012093>.
  44. Ishikawa T, Nishigori H, Akazawa M, Miyakoda K, Noda A, Ishikuro M et al. Risk of major congenital malformations associated with first-trimester antihypertensives, including amlodipine and methyl dopa: A large claims database study 2010–2019. *Pregnancy Hypertens*. 2023;31:73–83. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2023.01.001>.
  45. Yin J, Mei Z, Shi S, Du P, Qin S. Nifedipine or amlodipine? The choice for hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2022;306(6):1891–1900. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06504-5>.
  46. Churchill D, Beevers GD, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD004451. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004451.pub2>.
  47. Webster LM, Conti-Ramsden F, Seed PT, Webb AJ, Nelson-Piercy C, Chappell LC. Impact of Antihypertensive Treatment on Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnancy Complicated by Chronic Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005526. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005526>.
  48. Bellós I, Pergialiotis V, Papanagiotou A, Loutradis D, Daskalakis G. Comparative efficacy and safety of oral antihypertensive agents in pregnant women with chronic hypertension: a network metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):525–537. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.016>.
  49. Caudwell M, Dos Santos F, Steer PJ, Swan L, Gatzoulis M, Johnson MR. Pregnancy in women with congenital heart disease. *BMJ*. 2018;360:k478. <https://doi.org/10.1136/bmj.k478>.

48. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK et al. Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006986. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006986>.
49. Манухин ИБ, Маркова ЕВ, Маркова ЕВ, Стрюк РИ. Комбинированная низкодозовая антигипертензивная терапия у беременных с артериальной гипертензией и гестозом. *Кардиология.* 2012;52(1):32–38. Режим доступа: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Kombinirovannaya-nizkodozovaya-antigipertenzivnaya-terapiya-u-beremennyh-s-arterialnoi-gipertoniei-i-gestozom.html>.
50. Ma Y, Li H, Liu J, Lin X, Liu H. Impending thyroid storm in a pregnant woman with undiagnosed hyperthyroidism: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(5):e9606. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009606>.
51. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J et al. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Maggie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9321):1877–1890. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08778-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08778-0).
52. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD000025. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000025.pub2>.
53. Mancía G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023;41(12):1874–2071. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>.
54. Magee LA, Rey E, Asztalos E, Hutton E, Singer J, Helewa M et al. Management of non-severe pregnancy hypertension – A summary of the CHIPS Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study) research publications. *Pregnancy Hypertens.* 2019;18:156–162. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.08.166>.
55. Danielli M, Gillies C, Thomas RC, Melford SE, Baker PN, Yates T et al. Effects of Supervised Exercise on the Development of Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(3):793. <https://doi.org/10.3390/jcm11030793>.
56. Giles C, Johnston R, Kubler J, Spathis J, Beetham K. The effects of aerobic and resistance exercise on blood pressure in uncomplicated and at risk pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Womens Health (Lond).* 2023;19:17455057231183573. <https://doi.org/10.1177/17455057231183573>.
57. Abdul Sultan A, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in pregnant women in hospital: population based cohort study from England. *BMJ.* 2013;347:f6099. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6099>.
58. Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003514. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003514.pub2>.
59. Aubert AM, Forhan A, de Lauzon-Guillain B, Chen LW, Polanska K, Hanke W et al. Deriving the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Score in Women from Seven Pregnancy Cohorts from the European ALPHABET Consortium. *Nutrients.* 2019;11(11):2706. <https://doi.org/10.3390/nu11112706>.
60. Jiang F, Li Y, Xu P, Li J, Chen X, Yu H et al. The efficacy of the Dietary Approaches to Stop Hypertension diet with respect to improving pregnancy outcomes in women with hypertensive disorders. *J Hum Nutr Diet.* 2019;32(6):713–718. <https://doi.org/10.1111/jhn.12654>.
61. Arvizu M, Stuart JJ, Rich-Edwards JW, Gaskins AJ, Rosner B, Chavarro JE. Prepregnancy adherence to dietary recommendations for the prevention of cardiovascular disease in relation to risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2020;112(6):1429–1437. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa214>.
62. Duffy JMN, Cairns AE, Magee LA, von Dadelszen P, van 't Hooft J, Gale C et al. Standardising definitions for the pre-eclampsia core outcome set: A consensus development study. *Pregnancy Hypertens.* 2020;21:208–217. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2020.06.005>.
63. Леонова МВ. Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2023 года: новые тенденции. *Медицинский совет.* 2024;18(5):30–39. <https://doi.org/10.21518/ms2024-090>.
64. Leonova MV. European guidelines for the treatment of arterial hypertension 2023: new trends. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(5):30–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-090>.
65. Society for Maternal-Fetal Medicine Statement: Antihypertensive therapy for mild chronic hypertension in pregnancy – The Chronic Hypertension and Pregnancy trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(2):B24–B27. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.04.011>.
66. Radparvar AA, Vani K, Fiori K, Gupta S, Chavez P, Fisher M et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: Innovative Management Strategies. *JACC Adv.* 2024;3(3):100864. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2024.100864>.
67. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(4):457–476. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.075>.
68. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension.* 2012;60(2):444–450. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196352>.
69. Тарасова ОА, Чулков ВС, Синецын СП, Верейна НК, Чулков ВС. Факторы кардиометаболического риска у женщин с анамнезом артериальной гипертензии во время беременности. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(1):97–104. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-97-104>.
70. Тарасова ОА, Чулков ВС, Сергеева ВН, Чулков ВС. Влияние физической активности на кардиометаболические показатели у женщин с анамнезом артериальной гипертензии в период беременности. *Артериальная гипертензия.* 2024;30(1):83–93. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2390>.
71. Tarasova OA, Chulkov VS, Sergeeva VN, Chulkov VS. The effect of physical activity on cardiometabolic parameters in women with a history of hypertension during pregnancy. *Arterial Hypertension (Russian Federation).* 2024;30(1):83–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2024-2390>.
72. Daley AJ, Thomas A, Cooper H, Fitzpatrick H, McDonald C, Moore H et al. Maternal exercise and growth in breastfed infants: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatrics.* 2012;130(1):108–114. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2485>.
73. Драпкина ОМ, Концевая АВ, Калинина АМ, Авдеев СН, Агальцов МВ, Александрова ЛМ и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(4):3235. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.
74. Драпкина ОМ, Концевая АВ, Калинина АМ, Авдеев СН, Агальцов МВ, Александрова ЛМ, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation).* 2022;21(4):3235. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3235>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – В.С. Чулков

Концепция и дизайн исследования – В.С. Чулков

Написание текста – В.С. Чулков

Сбор и обработка материала – Е.С. Николенко, В.Д. Николаева

Обзор литературы – Е.С. Николенко, В.Д. Николаева, В.С. Чулков

Анализ материала – Е.Е. Минина, В.С. Чулков

Редактирование – В.С. Чулков, Е.Е. Минина, В.С. Чулков

Утверждение окончательного варианта статьи – В.С. Чулков

**Contribution of authors:**

Concept of the article – **Vasily S. Chulkov**

Study concept and design – **Vasily S. Chulkov**

Text development – **Vasily S. Chulkov**

Collection and processing of material – **Ekaterina S. Nikolenko, Valeria D. Nikolaeva**

Literature review – **Ekaterina S. Nikolenko, Vladislav S. Chulkov, Valeria D. Nikolaeva**

Material analysis – **Vasily S. Chulkov, Elena E. Minina**

Editing – **Vasily S. Chulkov, Elena E. Minina, Vladislav S. Chulkov**

Approval of the final version of the article – **Vasily S. Chulkov**

**Информация об авторах:**

**Чулков Василий Сергеевич**, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, 173003, Россия, Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, д. 41; [vschulkov@rambler.ru](mailto:vschulkov@rambler.ru)

**Николенько Екатерина Сергеевна**, ассистент кафедры факультетской терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [nikolenkokate@yandex.ru](mailto:nikolenkokate@yandex.ru)

**Николаева Валерия Дмитриевна**, студент, Южно-Уральский государственный медицинский университет, 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [qpawz@mail.ru](mailto:qpawz@mail.ru)

**Минина Елена Евгеньевна**, к.м.н., старший лаборант кафедры факультетской педиатрии имени Н.С. Тюриной, Южно-Уральский государственный медицинский университет, 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [eminina79@mail.ru](mailto:eminina79@mail.ru)

**Чулков Владислав Сергеевич**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; [vlad.chulkov.1989@mail.ru](mailto:vlad.chulkov.1989@mail.ru)

**Information about the authors:**

**Vasily S. Chulkov**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Internal Medicine, Yaroslav the Wise Novgorod State University; 41, B. St Petersburg St., Velikiy Novgorod, 173003, Russia; [vschulkov@rambler.ru](mailto:vschulkov@rambler.ru)

**Ekaterina S. Nikolenko**, Assistant of the Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [nikolenkokate@yandex.ru](mailto:nikolenkokate@yandex.ru)

**Valeria D. Nikolaeva**, Student, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [qpawz@mail.ru](mailto:qpawz@mail.ru)

**Elena E. Minina**, Cand. Sci. (Med.), Senior Laboratory Assistant at the Department of Faculty Pediatrics named after N.S. Tyurina, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [eminina79@mail.ru](mailto:eminina79@mail.ru)

**Vladislav S. Chulkov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; [vlad.chulkov.1989@mail.ru](mailto:vlad.chulkov.1989@mail.ru)