

## Список літератури

1. Венцківський Б.М. Деякі шляхи зниження материнської та перинатальної захворюваності та смертності при акушерській і екстрагенітальній патології // ПАГ. — 1989. — № 1. — С. 32-35.
2. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. — Минск: Беларусь, 1991.
3. Максимов Г.П. Функциональная диагностика в акушерстве и гинекологии. — К.: Здоровья, 1989.
4. Прогнозирование, диагностика, лечение, ведение беременности и родов, профилактика поздних гестозов / Б.М. Венцковский, Г.К. Степанковская, А.Г. Колодийцева и др.: Метод. рекомендації. — К.: Б. п., 1990.
5. Современные понятия о возможностях коррекции нарушений гемокоагуляции при поздних токсикозах беременных / Г.М. Савельева, В.С. Ефимов, В.Л. Гришин, Г.Д. Дживелегова // Акушерство и гинекология. — 1989. — № 5. — С. 14-17.
6. Ticlid. Product monograph. — Gentilly: Sanofi, Pharma, 1993.

Отримано 31.03.97

© Б.М. Венцківський, І.О. Сахарова, 1998

## Резюме

Изучены результаты применения антиагреганта широкого спектра действия тиклида при поздних гестозах беременных.

Под наблюдением находились 60 женщин в возрасте от 21 до 34 лет со сроком беременности 36-40 недель. Легкая степень токсикоза была у 34 беременных, средняя — у 22 и тяжелая — у 4. Тиклид назначался по схеме: по 250 мг 2 раза в день в течение 7 дней. Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин в третьем триместре беременности.

В ходе лечения осуществляли комплексную оценку состояния беременной и плода, а также изучали изменения в системах плазменного и тромбоцитарного гемостаза под влиянием тиклида. Установлена взаимосвязь между степенью выраженности изменений со стороны гемостаза и степенью тяжести позднего гестоза. Под влиянием предложенной нами терапии нормализация клинических показателей настала в среднем на 2 дня раньше, чем в контрольной группе беременных. Отмечено достоверное повышение суммарной оценки состояния внутриутробного плода по Фишеру. Значительные изменения наблюдались в системе гемостаза. Так, достоверно возросло количество тромбоцитов во всех группах на фоне снижения их агрегационной активности.

Тиклид, ингибирующий агрегацию тромбоцитов на ранних этапах, является эффективным средством терапии позднего гестоза беременных, хорошо переносится, обеспечивает стойкий клинический эффект при минимальной суточной дозе, положительно влияет на состояние плода.

## Summary

**Applying of Ticlid of the late hestosis of pregnancy** / B.M. Ventskovsky, I.O. Sakharova // ПАГ. — 1998. — № 4. — С. 77-79.

It has been shown while researching 60 women with the late hestosis that hyperaggregation was developed, the quantity of platelet has decreased while their functional activity increased. For correction of such a breach was successfully applied antiagregant Ticlid. Under its influence the normalizing of hemostasis system was observed the condition of the fetal and the pregnant woman was improved. Ticlid could be recommended for applying while treating the late hestosis.

УДК 618.2+616.61]:615.2

В.К. ЛІХАЧОВ, канд. мед. наук (Укр. мед. стомат. академія)

### ЗАСТОСУВАННЯ СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ, ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ ТА АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ВАГІТНИХ З НЕФРОПАТІЄЮ

**Н**АШИМИ дослідженнями [6, 7] показано, що характерною особливістю осмо- і волюморегуляції у вагітних з нефропатією є прогресуюча, у міру потяжання захворювання, затримка нирками води і осмотично активних речовин (ОАР) в організмі хворих. Це зумовлено не стільки пошкодженням діяльності протиточ-

нопоможильного апарата нирок, скільки первинними волемічними та гемодинамічними розладами в організмі вагітних з нефропатією і зниженням рівня натрійуретичного фактора (НУФ) у них.

Наведені особливості патогенезу нефропатії зумовлюють необхідність удосконалення лікувального впливу, з одного боку, на гемодинамічний

механізм волпоморегуляторної реакції (зниження серцевого викиду, судинний спазм, зниження периферичного кровоплину, в тому числі в нирках), а з іншого — на її гормональний механізм (для підвищення вироблення НУФ) з метою виведення з організму надлишкових кількостей води та ОАР.

В останні роки в кардіології для ефективного впливу на роботу серця і показники периферичної гемодинаміки застосовують нові групи препаратів, які діють як інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та антагоністи кальцію [4]. Одночасне призначення серцевих глікозидів сприяє ефективному підвищенню скоротливої функції міокарда та зниженню постпавантажесня [8].

Метою проведеного дослідження було визначення ефективності комплексного лікування нефропатії вагітних із застосуванням зазначених препаратів.

**Матеріали та методи.** Перша схема лікування вагітних з нефропатією, яку ми позначили як загальноприйняте лікування, включала в себе [1, 3, 10] лікувально-охоронний режим, раціональну дієтотерапію з обмеженням рідини до 700-800 мл та кухонної солі до 2,5-5 г на добу та медикамен-

тозну терапію (седативні, транквілізуючі та нейроролептичні препарати, гіпотензивні й спазмолітичні засоби; речовини, які знижують проникиність судинної стінки; інфузійна терапія для усунення гіповолемії і гіпопротейнемії та для боротьби з метаболічним ацидозом; за показанням — діуретики після введення білкових препаратів засоби для профілактики гіпоксії та гіпотрофія плода; десенсибілізуюча терапія, оксигенотерапія. Наведена схема була підставою для вироблення плану лікування в кожному окремому випадку з урахуванням індивідуальних особливостей вагітних з нефропатією.

Друга схема лікування була доповнена серцевим глікозидом дигоксинном, інгібітором АПФ каптоприлом та антагоністом кальцію верапамілом. Серцеві глікозиди викликають позитивний іотропний ефект, збільшують серцевий викид, знижують загальний периферичний опір судин, при цьому не підвищують потреби міокарда в кисні [4]. Дигоксин призначався [2] в перший день по 0,25 мг 4 рази на добу (насичуюча доза); в другий і третій день — по 0,25 мг 2 рази на добу; четвертого дня — по 0,25 мг раз на добу (підтримуюча доза).

Таблиця

Центральна гемодинаміка у вагітних з нефропатією I ступ. до і після лікування (M ± m)

Показники		Здорові вагітні III триместр (n=20)	Вагітні з нефропатією I ступ.		
			до лікування n=20	після лікування	
				перша схема (n=10)	друга схема (n=12)
Артеріальний тиск (мм рт. ст.)	систолический	112,2±2,2	136,5±2,6 p <sub>1</sub> <0,001	119,3±3,2 p <sub>1</sub> >0,005 p <sub>2</sub> <0,001	110,4±3,4 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> >0,05
	діастолічний	70,5±1,5	80,7±3,1 p <sub>1</sub> <0,01	78,4±2,3 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,5	72,2±2,6 p <sub>1</sub> >0,5 p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> <0,05
Частота серцевих скорочень (уд./хв)		82,8±2,9	80,1±5,2 p <sub>1</sub> >0,5	80,6±4,2 p <sub>1</sub> p <sub>2</sub> >0,5	77,1±4,6 p <sub>1</sub> >0,2 p <sub>2</sub> , p <sub>3</sub> >0,5
Ударний об'єм крові (л)		0,074±0,004	0,063±0,004 p <sub>1</sub> <0,05	0,069±0,005 p <sub>1</sub> p <sub>2</sub> >0,5	0,077±0,006 p <sub>1</sub> >0,5 p <sub>2</sub> <0,05; p <sub>3</sub> >0,2
Хвилиний об'єм крові (л/хв)		6,12±0,28	5,04±0,31 p <sub>1</sub> <0,02	5,56±0,32 p <sub>1</sub> >0,1 p <sub>2</sub> >0,2	5,93±0,26 p <sub>1</sub> >0,5 p <sub>2</sub> <0,05; p <sub>3</sub> >0,2
Загальний периферичний опір судин (кПа•с /л)		116,0±5,3	166,9±8,3 p <sub>1</sub> <0,001	138,6±12,3 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	120,3±8,5 p <sub>1</sub> >0,5 p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> >0,1

Каптоприл — специфічний інгібітор АПФ — блокує утворення ангіотензину II, зменшує загальний судинний опір і АТ, розширює ниркові судини, збільшує нирковий кровоплин і клубочко-

ву фільтрацію, підвищує діурез і натрійурез [4, 8]. Було виконано ряд експериментальних робіт для з'ясування можливого несприятливого впливу каптоприлу на плід під час вагітності. При цьому

не було виявлено негативного впливу на плоди х м'яків і пацюків [13]. В дослідженнях на вагітних собаках, в умовах експериментальної гіпертензії, виявлено позитивний ефект каптоприлу на плацентарний кровообіг і стан плода [20]. Дані цілого ряду авторів, які проводили як експериментальні, так і клінічні дослідження дії каптоприлу при гіпертензії у вагітних [9, 12, 15-17, 19], показали

можливість застосування даного препарату без ризику викликати ускладнення з боку плода. Ми призначали каптоприл по 6,25 мг тричі на день до їди упродовж 7-10 днів.

Верапаміл — антагоніст кальцію прямої дії. Не виявлено негативних ефектів препарату на вагітну жінку та її плід [4, 5, 9, 11]. Верапаміл призначали по 80 мг тричі на день упродовж 7-10 днів.

Таблиця 2

## Діяльність нирок у вагітних з нефропатією I ступ. до і після лікування (M ± m)

Показники	Здорові вагітні III триместр (n=50)	Вагітні з нефропатією I ступ.		
		до лікування (n=53)	після лікування	
			перша схема (n=10)	друга схема (n=12)
Хвилинний діурез (мл/хв)	0,65±0,03	0,52±0,03 p1<0,001	0,60±0,04 p1>0,2 p2>0,05	0,64±0,04 p1,3>0,5 p2<0,01
Клубочкова фільтрація (мл/хв)	93,5±3,0	65,8±3,1 p1<0,001	81,4±4,7 p1<0,05 p2<0,01	92,9±5,0 p1>0,5 p2<0,001; p3>0,1
Канальцева реабсорбція води (%)	99,30±0,03	99,21±0,03 p1<0,05	99,26±0,05 p1,2>0,2	99,31±0,04 p1,3>0,5 p2>0,05
Екскреція натрію з сечю (ммоль/хв)	0,090±0,006	0,071±0,005 p1<0,02	0,081±0,004 p1,p2>0,2	0,087±0,007 p1,3>0,5 p2<0,05
Фільтраційний заряд натрію (ммоль/хв)	12,9±0,4	9,7±0,3 p1<0,001	11,5±0,6 p1<0,02 p2<0,01	13,1±0,6 p1>0,5 p2<0,001; p3>0,05
Інтенсивність реабсорбції натрію (%)	99,31±0,03	99,27±0,04 p1>0,2	99,29±0,04 p1,2>0,5	99,33±0,07 p1,2<0,5 p3<0,2
Доставка води в розвідний сегмент нефрону (мл/хв)	17,1±0,8	10,1±0,6 p1<0,001	13,5±0,9 p1<0,01 p2<0,002	14,7±0,7 p1<0,05 p2<0,001; p3>0,2
Доставка натрію в розвідний сегмент нефрону (мл/хв)	8,3±0,4	4,8±0,2 p1<0,001	6,6±0,5 p1>0,01 p2>0,001	7,1±0,4 p1<0,05 p2<0,001
Загальний опір ниркових судин (кПа•с/л)	792,7±50,3	1202,3±85,4 p1<0,001	955,9±92,2 p1>0,1 p2>0,05	777,1±69,3 p1>0,5 p2<0,001; p3>0,1
Нирковий кровоплин (мл/хв)	892,6±57,4	695,2±53,3 p1<0,02	803,5±91,4 p1,2>0,2	912,6±76,0 p1>0,5 p2<0,02 p3>0,2

Ефективність лікування визначали, порівнюючи показники гемодинаміки, діяльності нирок і водних просторів організму вагітних з нефропатією після лікування за допомогою першої схеми (30 жінок — по 10 з нефропатією I-III ступ.) та другої схеми (32 жінки — 12 з нефропатією I ступ. та по 10 з нефропатією II і III ступ.) порівняно з показниками до лікування у 53 вагітних з цієї па-

тологією; для контролю використовувались дані, отримані у 50 здорових вагітних в третьому триместрі. Величину клубочкової фільтрації визначали за ендогенним креатиніном, концентрацію натрію в плазмі крові й сечі — методом полум'яної фотометрії, нирковий кровоплин — за допомогою кардіотрасту, об'єм циркулюючої плазми — синькою Еванса, об'єм позаклітинної рідини — тіоціа-

натом натрію, ударний об'єм крові — ехокардіографічним методом [18].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Після лікування вагітних з нефропатією I ступ. за допомогою першої схеми всі зазначені показники покращуються, але далеко не досягають величин, притаманних здоровим вагітним в третьому триместрі. Так, залишається підвищеним загальний периферичний опір судин ( $138,6 \pm 10,3$  кПа•с/л порівняно з  $116,0 \pm 5,3$  кПа•с/л у здорових вагітних;  $p < 0,05$ ), недостатньо зростають показники ударного ( $0,069 \pm 0,005$  проти  $0,074 \pm 0,004$  л) та хвилинного ( $5,56 \pm 0,32$  проти  $6,12 \pm 0,28$  л/хв) об'ємів крові (табл. 1). Відповідно до цього, збільшений опір ниркових судин не дозволяє нормалізуватись нирковому кровоплину і клубочковій фільтрації, недостатньо підвищуються діурез, натрійурез та доставка води і натрію в дистальний сегмент нефрону (табл. 2). Залишається збільшенням об'єм позаклітинної рідини (табл. 3).

Результатом лікування вагітних з нефропатією I ступ. за допомогою другої схеми є нормалізація показників ударного і хвилинного об'ємів крові та загального периферичного опору судин (табл. 1). Це, в свою чергу, виводить показники опору ниркових судин і нирковий кровоплин на рівень, притаманний здоровим вагітним в третьому триместрі вагітності; відповідно, суттєво збільшується клубочкова фільтрація води та натрію (табл. 2). Разом з тим, залишається високим рівень реабсорбції цих речовин; далекий від нормалізації показник доставки рідини в дистальний сегмент нефрону (табл. 2). Звідси видно, що зареєстроване значне зростання (під впливом лікування за допомогою другої схеми) діурезу та натрійурезу, в основному, зумовлене підвищенням клубочкової фільтрації. Об'єм позаклітинної та інтерстиціальної рідини зменшується більшою мірою порівняно з лікуванням за допомогою першої схеми, але не досягає рівня у здорових вагітних в третьому триместрі (табл. 3).

Таблиця 3

Водний простір організму у вагітних з нефропатією I ступ. до і після лікування ( $M \pm m$ )

Показники	Здорові вагітні III триместр (n=20)	Вагітні з нефропатією I ступ.		
		до лікування (n=20)	після лікування	
			перша схема (n=10)	друга схема (n=10)
Об'єм позаклітинної рідини (л)	$17,72 \pm 0,51$	$21,54 \pm 0,61$ $p_1 < 0,001$	$19,26 \pm 0,72$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,02$	$18,65 \pm 0,64$ $p_1 > 0,2$ $p_2 < 0,1; p_3 > 0,5$
Об'єм циркулюючої плазми (л)	$3,43 \pm 0,09$	$3,22 \pm 0,03$ $p_1 > 0,1$	$3,28 \pm 0,10$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,5$	$3,34 \pm 0,12$ $p_{1,3} > 0,5$ $p_2 > 0,2$
Об'єм інтерстиціальної рідини (л)	$14,29 \pm 0,41$	$18,32 \pm 0,64$ $p_1 < 0,001$	$16,0 \pm 0,73$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,02$	$15,31 \pm 0,69$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,002; p_3 > 0,2$

Отже, виявлене у вагітних з нефропатією I ступ. після лікування другою схемою збільшене виведення накопичених раніше надмірних кількостей рідини (порівняно з результатами лікування першою схемою) можна пояснити позитивним впливом серцевих глікозидів, каптоприлу та верапамілу на роботу серця, центральну і периферичну гемодинаміку при відсутності помітного впливу на діяльність каналцевого апарата нирок.

Позитивний вплив другої схеми лікування на стан хворих проявився також значним покращенням загальноклінічних показників. Так, після лікування за даною схемою у вагітних повністю нормалізувались рівень АТ і баланс рідини, зникли периферичні набряки, значно знизилась протеїнурія, практично повністю був усунений спазм судин очного дна.

Динаміка змін показників водно-сольового та осмотичного балансу, діяльності нирок та гемодинаміки у вагітних з нефропатією II і III ступенів

після лікування обома схемами відповідає такій у вагітних з нефропатією I ступ. (тобто демонструє перевагу лікування за допомогою другої схеми), але ознаки покращення проявляються значно меншою мірою, особливо у вагітних з нефропатією III ступеня.

Для оцінки стану внутрішньоутробного плода після лікування за допомогою другої схеми (із застосуванням каптоприлу і верапамілу) ми використовували метод кардіотокографії зі стресовим тестом (маммарною стимуляцією). Виявилось, що середня оцінка стану плода за шкалою W.Fischer після завершення другої схеми лікування була на 1,3 бала вищою, ніж до лікування ( $p < 0,05$ ), і на 0,7 бала вищою, ніж у жінок, яких лікували за допомогою першої схеми.

Оцінка стану повонароджених за шкалою Апгар, матерів яких лікували другою схемою, була на 1-ій хвилині на 0,7 бала вищою, а на 5-ій хви-

лині — на 1,1 бала вищою, ніж у новонароджених від жінок, лікованих першою схемою.

З метою визначення впливу каптоприлу і верапамілу, які призначались під час вагітності (друга схема), на стан здоров'я дітей було вивчено їх антропометричні дані, особливості нервово-психічного розвитку і захворюваності упродовж перших 6 місяців життя порівняно з аналогічними даними дітей, матері яких лікувались під час вагітності без застосування зазначених препаратів (перша схема). З'ясувалось, що антропометричні показники розвитку дітей порівнюваних груп практично не відрізнялись між собою, а на 3-му місяці життя діти від матерів, лікованих другою схемою, достовірно випереджали в набутті маси

тіла дітей від матерів, лікованих першою схемою. Діти обох груп практично одночасно починали слідкувати поглядом за предметами, що рухаються, добре тримати головку, реагували на звуки, починали сидіти. Загальна захворюваність у дітей, матерів яких лікували другою схемою, була в 1,7 раза нижчою, ніж у дітей від матерів, лікованих першою схемою.

Отже, проведені дослідження показали, що комплексне лікування нефропатії вагітних з використанням каптоприлу і верапамілу, позитивно діє на стан внутрішньоутробного плода та не робить негативного впливу на подальший розвиток дитини.

### Список літератури

1. *Абрамченко В.В., Худаев Ю.* Поздній токсикоз беременнх. — Владикавказ, 1992.
2. *Ванша Л.В.* Беременность и сердечно-сосудистая патология. — М.: Медицина, 1991.
3. *Вещковский Б.М., Ходак А.А.* Поздние токсикозы беременных // Неотложное акушерство. — К.: Здоровья, 1994. — С. 164-196.
4. Клінічна фармакологія / За ред. *І.К. Латогуза, Л.Т. Малої, А.Я. Циганенка.* — Х.: Основа, 1995.
5. Лечение антагонистом кальция инфеднишном патологического прелимнарного периода / *В.В. Абрамченко, Е.В. Омелянюк, Р.В. Сулухия и др.* // Рос. мед. журн. — 1992. — № 3. — С. 46-47.
6. *Ліхачов В.К.* Функція осмотичного розведення сечі у вагітних з пізніми гестозами // Практ. медицина. — 1997. — № 9-10. — С. 56-60.
7. *Ліхачов В.К.* Вплив захворювання на пізній гестоз та функцію осмотичного концентрування сечі у вагітних // Там же. — С. 83-86.
8. *Малая Л.Т., Горб Ю.Г., Рачинский И.Д.* Хроническая недостаточность кровообращения. — К.: Здоровья, 1994.
9. *Осадчая О.В., Назаренко Л.Г., Бобрицкая В.В.* Клиническое и гемодинамическое аспекты применения периферических вазодилататоров при гипертензии беременных // Акушерство и гинекология. — 1993. — № 2. — С. 16-20.
10. *Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А.* Руководство по практическому акушерству. - М.: Мед. информ. агентство, 1997.
11. *Супряга О.М., Елохина Т.Б.* Применение блокаторов кальциевых каналов при беременности // Акушерство и гинекология. — 1995. — № 1. — С.8-12.
12. *Усевич І.А.* Стан фотоплацентарного комплексу у вагітних з пізнім гестозом у динаміці комплексного лікування з застосуванням каптоприлу: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — К., 1993.
13. *Conrad K.P., Marganelli P.M., Brinck-Jonsen T.* The renin — angiotensin system during pregnancy in chronically experimented, conscious rats // Obstet. Gynecol. — 1989. — V. 161, N 4. — P. 1065-1072.
14. *Doany W., Brinkman C.R.* Antihypertensive drugs in pregnancy // USA Clin. Perinatol. — 1987. — V.14, № 4. — P. 783-805.
15. *Grella P.V., Lazaro A., Bortolus R. et al.* Cartopril un nuevo farmaco en el tratamiento de la hipertension inducida por el embarazo // Rev. Esp. Obstet. Gynecol. — 1987. — V. 46, №314. — P. 9-16.
16. *Hohlheld P., Bossart H.* Hypertension arterielle et grossesse // Rev. Med. Suisse Romande. — 1989. — V. 109, № 1. — P. 43-48.
17. *Neerhof M.T., Shlossman P.A., Doll D.S. et al.* Idiopathic aldosteronism in pregnancy // PA USA Obstet. Gynecol. — 1991. — V. 78, № 3. — P. 489-491.
18. *Popp R., Harrison D.* Ultrasonic cardiac echography for determining stroke volume and valvular reurgitation // Circulation. — 1970. — V. 41. — P. 493-502.
19. *Silver H.M.* Acute hypertensive crisis in pregnancy // USA Meg. Clin. North AM. — 1989. — V. 78, № 3. — P. 623-638.
20. *Woods L.L., Brooks V.L.* Role of the renin — giotensin system in hypertension during reduced uteroplacental perfusion pressure // Am. J. Physiol. Regul. integr. comp. physiol. — 1989. — V. 257, № 1. — P. 204-205.

Отримано 17.11.97