

Выбор тактики лечения беременных с хронической артериальной гипертензией. Что приоритетно?

Н.Г. Пивонова, И.В.Фомин*

ГОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава РФ. Нижний Новгород, Россия

Choosing therapeutic tactics in pregnant women with chronic arterial hypertension: the priorities

N.G. Pivonova, I.V. Fomin*

Nizhny Novgorod State Medical Academy. Nizhny Novgorod, Russia

Цель. Определить течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного при достижении оптимального уровня артериального давления (АД) у беременных женщин с хронической артериальной гипертензией (АГ) на фоне различных видов антигипертензивной терапии (АГТ).

Материал и методы. Беременные женщины с I триместра получали АГТ тактически с титрацией доз и достижением оптимального АД. Группа (гр) 1 получала постоянную терапию β-адреноблокаторами (β-АБ), гр 2 — последовательное лечение: в I и III триместрах β-АБ, во II триместре — антагонисты кальция (АК) — ротационная тактика. Гр 3 получала АК во время всей беременности. В гр контроля (ГК) беременные не получали АГТ (ретроспективное наблюдение).

Результаты. Достижение оптимального уровня АД чаще отмечено во 2 гр. В гр 3 плохой контроль АД ассоциирован с ранним формированием гестоза. В ГК систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД) были достоверно выше. Легче достигался оптимальный уровень ДАД, чем САД. Наименьшая частота гестоза (30%) зарегистрирована в гр 2. Средний срок родоразрешения в гр 2 был максимален, там же отмечались наименьшая частота осложнений родов и лучшее состояние новорожденных по шкале Апгар. В ГК прирост баллов по шкале Апгар был худшим, т.к. развивалось гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы. В гр 1 чаще наблюдался респираторный дистресс синдром новорожденных. С увеличением степени повышения АД ухудшаются функциональное состояние новорожденных и уменьшается средняя масса тела, напротив, в группе ротационной тактики лечения данной закономерности не выявлено.

Заключение. Снижение АД до оптимального уровня безопасно и наиболее эффективно при применении ротационной тактики у беременных с хронической АГ.

Ключевые слова: хроническая артериальная гипертензия, беременность, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция.

Aim. To evaluate the pregnancy and delivery course, as well as fetal and newborn status, while achieving optimal blood pressure (BP) levels with different regimens of antihypertensive therapy (AHT) in pregnant women with chronic arterial hypertension (AH).

Material and methods. Starting from Trimester I, pregnant women received AHT, with dose titration and optimal BP achievement. Group I received chronic beta-adrenoblocker therapy (BAB), Group II — was administered BAB in Trimesters I and III, and calcium antagonists (CA) in Trimester II. Group III received CA in Trimesters I-III. The control group (CG) did not receive any AHT.

Results. Optimal BP levels were achieved more often in Group II. In Group III, inadequate BP control was linked to early gestosis. In CG, systolic and diastolic BP levels (SBB, DBP) were significantly higher. DBP was normalized more often than SBP. The minimal gestosis prevalence was observed in Group II (30%). Mean delivery terms in Group II were the latest, with the best newborn status by Apgar score and the lowest prevalence of delivery complications. The CG demonstrated the worst Apgar score parameters, due to hypoxia and ischemia of central nervous system in the newborns. Group I was characterised by prevalent respiratory distress syndrome in the newborns. Higher BP levels were generally associated with worse newborns' functional status and lower mean body weight; however, in Group II, this association was not observed.

Conclusion. BP reduction to the optimal levels was safe and the most effective in rotation-based AHT (BAB+AC+BAB) among pregnant women with chronic AH.

Key words: Chronic arterial hypertension, beta-adrenoblockers, calcium antagonists.

© Коллектив авторов, 2008

e-mail: fomin-il@yandex.ru

[Пивонова Н.Г. — ассистент кафедры внутренних болезней и сестринского дела, Фомин И.В. (*контактное лицо) — заведующий этой кафедрой].

С учетом высокой распространенности хронической артериальной гипертензии (ХАГ), во время беременности [2,4,6,14,16,18] и данных о неблагоприятном ее прогнозе для плода [9,11,12,15,20], проблема лечения ХАГ во время беременности является важной проблемой, т.к. лечение позволит значительно уменьшить перинатальные потери. Длительное лечение антигипертензивными препаратами (АГП) беременных с ХАГ является предметом дискуссий, т.к. при этом всегда существует вероятность ухудшения маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) и замедление роста плода [8,10,13]. С другой стороны, доказано повреждающее действие высокого артериального давления (АД) на фетоплацентарную систему, особенно на ранних сроках беременности, и многие исследователи считают, что гипотрофия плода и внутриутробная задержка его развития (ВЗРП) связаны с влиянием самой АГ, а не с действием АГП [1,2,17,19]. К тому же антигипертензивную терапию (АГТ) следует назначать для пользы матери в целях снижения риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшения качества жизни [5].

Проведено исследование влияния различных видов тактического достижения оптимального АД (120/80 мм рт.ст.) на течение беременности, родов, формирование плаценты, плода и состояние новорожденных на период нахождения в родильном доме.

Цель исследования — достижение оптимального уровня АД у беременных женщин с ХАГ на фоне различных видов АГТ и изучение влияния терапии на течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного.

Материал и методы

Для решения задач все беременные женщины с I триместра беременности получали АГТ, различающуюся тактически. Группа (гр.) I получала постоянную терапию β-адреноблокаторами (β-АБ), в частности назначали метопролола тартрат (n=30). Гр. II получала лечение АГП из классов β-АБ и антагонистов кальция (АК) последовательно: в I и III триместрах беременности назначался метопролола тартрат, во втором триместре — нифедипин SR или верапамила гидрохлорид (n=30) — ротационная тактика лечения. Гр. III получала АГТ: АК (нифедипин SR или верапамила гидрохлорид) во время всей беременности (n=14). В контрольную группу (ГК) ретроспективно

включены беременные с ХАГ, не получавшие АГТ (n=37). Не проводилось непосредственное проспективное исследование беременных с ХАГ без АГТ, т.к. местный этический комитет после рассмотрения дизайна исследования не рекомендовал ведение беременных с ХАГ без АГТ.

Для достижения оптимального уровня АД дозы лекарственных средств корректировались на каждом визите в течение всей беременности (в среднем было 5-10 визитов). При отсутствии достижения АД 120/80 мм рт.ст. независимо от тактики основной АГТ второй линией добавлялся препарат метилдопа в дозах до 3000 мг/сут.

Статистический анализ данных осуществлялся в среде Windows XP с приложениями MS Office 2007 (MS Access, MS Excel). Для определения достоверности различий использовались: критерий Стьюдента при параметрическом распределении выборок и тест χ^2 при непараметрическом распределении, а так же метод Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты

Средний возраст пациенток всех гр. достоверно не отличался и составил $31,1 \pm 5,3$ года в гр. I, в гр. II — $28,8 \pm 4,6$, в гр. III — $29,1 \pm 5,2$, в ГК — $29,0 \pm 4,9$ года ($p_{1/2}=0,08$, $p_{2/3}=0,9$, $p_{1/3}=0,2$, $p_{1/К}=0,1$, $p_{2/К}=0,9$, $p_{3/К}=0,94$). В процессе лечения ко 2-3 визиту на сроке до 12 нед. беременности уровень АД в гр. лечения достоверно снизился по сравнению с исходным и составил: в гр. I — $120,3/78,7$ мм рт.ст., в гр. II — $119,8/77,9$ мм рт.ст., а в гр. III — $119,7/76,5$ мм рт.ст. (рисунок 1). В I гр. АД повысилось недостоверно в III триместре беременности ($p_{1/III}=0,19$), хотя доза β-АБ была увеличена вдвое (таблица 1). Перед родами в гр. I доза метопролола тартрата составила $73,0 \pm 54,3$ мг/сут. Аналогичная динамика систолического АД (САД) была выявлена в гр. II и III. Диастолическое АД (ДАД) в течение всей беременности имело аналогичную динамику, как и динамика САД (рисунок 2). Контроль АД был наиболее эффективен во II гр. В гр. III плохой контроль АД ассоциирован с ранним формированием гестоза. В ГК на протяжении всей беременности САД и ДАД были достоверно выше, чем в трех гр. лечения.

Важной особенностью АГТ во время беременности является динамичность доз АГП под влиянием физиологических изменений сердечно-сосудистой системы беременной, ускорения скорости клубочковой фильтрации и изменения в фетоплацентарном комплексе (таблица 1). Легче достигался оптимальный уровень ДАД, чем САД, что связано с

Таблица 1

Динамика доз АГП по триместрам беременности

Группа	I			II			III		
	триместр			триместр			триместр		
Препарат	I	II	III	I	II	III	I	II	III
МТ, мг	39,2 ± 24,3	56,7 ± 46,4	73,0 ± 54,3	44,2 ± 23,2	-	93,2 ± 48,7	-	-	87,5 ± 88,4
ВГ, мг	-	-	-	-	76,3 ± 44,9	-	83,3 ± 80,4	83,3 ± 80,4	104,0 ± 21,2
Н, мг	-	-	-	-	30 ± 0,0	-	37,5 ± 10,6	37,5 ± 10,6	56,3 ± 19,2
М, мг	-	2250 ± 0,0	1179 ± 732	1000 ± 0,0	1000 ± 0,0	937,5 ± 427	-	-	750 ± 0,0

Примечание: МТ — метопролола тартрат, ВГ — верапамила гидрохлорид, Н — нифедипин SR, М — метилдопа.

Таблица 2

Осложнения беременности на фоне различных видов АГТ

Осложнение беременности	Гр наблюдения			
	I	II	III	ГК
Гестоз	56,7	30	78,6	56,7
Угроза прерывания настоящей беременности	10,0	16,6	7,2	2,7
Перинатальная гибель плода	6,6	3,3	7,2	2,7
Антенатальная гибель плода	-	-	7,2	-
ВЗРП	0	0	14,3	5,4
Гестационный сахарный диабет	-	-	7,2	2,7
Гестационный пиелонефрит	3,3	-	-	-
Гестационный гепатоз	3,3	-	-	-
Однократное обвитие пуповины вокруг шеи плода	13,3	30	21,4	18,9
Двукратное обвитие пуповины вокруг шеи плода	-	-	-	13,5

имеющейся у беременных гормональнозависимой вазодилатацией и феноменом самостоятельного снижения АД в середине беременности. Причем в гр, где женщины получали ротационную АГТ, достижение оптимальной величины АД регистрировали чаще.

В настоящем исследовании гестоз оказался наиболее частым осложнением беременности и в гр. лечения и в ГК (таблица 2), что подтверждают результаты, полученные другими исследователями [2,3,7]. Частота гестоза в гр. I и в ГК оказалась одинаковой (56,7% случаев). Наименьшая частота гестоза (30%) зарегистрирована в гр. II, а наибольшая – в гр. III (78,6% случаев). Частота развития гестоза во всех гр. была четко связана с анамнестическими данными об имевшихся случаях гестоза при предыдущих беременностях. При анализе структуры гестоза выявлено, что в гр. I и III тяжелые гестозы диагностированы в 17,7% и 20% случаев, соответственно, что оказалось достоверно чаще по сравнению с ГК (4,7% случаев). Тяжелые гестозы отсутствовали в группе II. Эти результаты свидетельствуют о том, что агрессивная АГТ не может повлиять на развитие тяжелых и среднетяжелых форм гестоза. Минимальное число гестозов у женщин из ГК связано с тем, что из этических соображений ГК была создана ретроспективно, и искусственно в нее не были включены женщины с ранними осложнения-

ми и ранними неблагоприятными исходами беременности.

Серьезным осложнением беременности является развитие нарушения МППК. В гр. III на 22 нед. беременности выявлено исследуемое нарушение в 7,2% случаев, а в сроке 32 нед. этот показатель достиг 21,5% случаев. У женщин гр. I и II искомая патология встречалась только в третьем триместре и составила 10%. В ГК нарушения МППК диагностированы в 22,2% случаев.

Плацента и ее изменения у женщин с ХАГ на фоне АГТ оценивались при ультразвуковом исследовании (УЗИ) на 22 и 32 нед. Структурные изменения плаценты на сроке 22 нед. беременности выявлены у 10% женщин гр. I, а у пациенток гр. II и III в 3,3% и 7,2% случаев, соответственно. На сроке 32 нед. беременности отмечается увеличение частоты структурных изменений в гр. I до 13,8% случаев, а в гр. II и III до 23,3% и 35,7% случаев, соответственно. В ГК у 14% женщин структурные изменения плаценты обнаружены в III триместре беременности. Вторым значимым изменением является преждевременное созревание плаценты с дегенеративными нарушениями, которое у женщин гр. I встречается в 3,5% случаев, в гр. II – в 2 раза чаще (6,7%), в ГК у 11,1% женщин, а в гр. III достоверно превалирует и составляет 21,4% случаев. Таким образом, применение АК в течение всей беременности повышает риск струк-

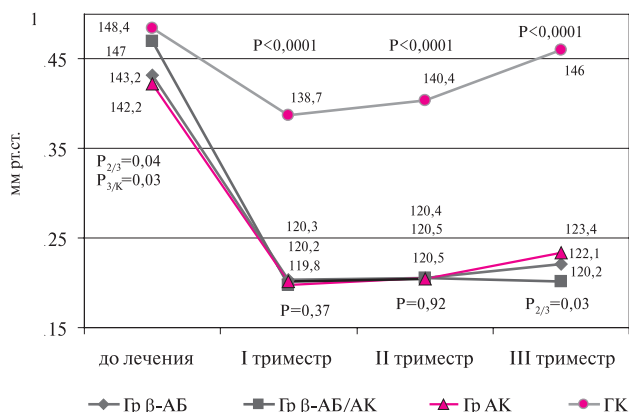


Рис. 1 Динамика САД у беременных с ХАГ на фоне различных видов АГТ.

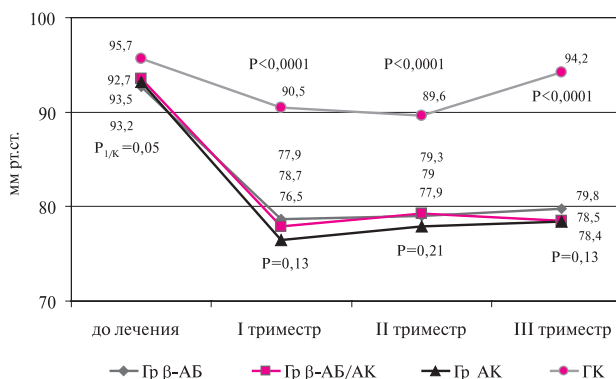


Рис. 2 Динамика ДАД у беременных с ХАГ на фоне различных видов АГТ.

Таблица 3

Состояние новорожденных на момент рождения в зависимости от тактики АГТ

Состояние новорожденных на момент рождения, %	Гр наблюдения			
	1	2	3	ГК
Доношенность	89,3	92,9	75	81,1
Недоношенность	10,7	7,1	25	16,2
Переношенность	-	-	-	2,7
Средняя масса новорожденных, грамм	3391,8±668	3488,6±312	3000,8±642	3299,2±632
Средний рост новорожденных, см	52,1±3,1	52,5±1,75	50,1±5,3	51,8±3,4
Апгар 1	6,96±1,62	7,54±0,74	7,33±0,98	7,41±0,93
Апгар 2	7,75±1,24	8,21±0,62	8,0±0,58	7,95±0,52
Разница данных Апгар	0,79	0,67	0,67	0,54

турных изменений, преждевременного созревания и дегенеративных нарушений плаценты.

Осложнения родов у женщин с ХАГ в большинстве случаев возникали из-за нарастания тяжести гестоза, повышения АД в родах и акушерских осложнений во время родоразрешения. Совокупный показатель осложнения родов у женщин гр. I отмечался в 63,3% случаев; в гр. II искомые осложнения выявлены в 2 раза реже — 36,6% случаев. В гр. III и ГК искомый показатель составил 78,6% и 78,4% случаев, соответственно, что достоверно выше по сравнению с гр. II ($p_{1/2} = 0,04$, $p_{2/3} = 0,01$, $p_{2/К} = 0,0005$).

Средний срок родоразрешения в гр. I составил 38,3±2,7 нед. беременности, в гр. II срок родоразрешения максимален и составил 38,9±2,8 нед., а в гр. III — 37,0±4,1 нед. Частота преждевременных родов (от 22 до 37 нед. беременности) оказалась максимальной в гр. III (41,7% случаев). Преждевременные роды в ГК зарегистрированы в 18,9% случаев, отличия от гр. лечения не достоверны. Переношенная беременность и запоздалые роды в I и II гр. встречались одинаково (3,6% случаев), а в гр. III этот показатель достоверно выше и составил 8,3% случаев. В ГК запоздалые роды встречались в 5,4% случаев.

Состояние новорожденного (таблица 3) оценивалось по данным первичного осмотра в родовом зале с оценкой состояния новорожденного по шкале Апгар сразу и через 5 мин после родов, а также по результатам наблюдения неонатолога в период

нахождения в родильном доме. По данным осмотра врача неонатолога в родовом зале среди всех живых детей доношенными родились 89,3% в I гр., во II гр. этот показатель был недостоверно выше (92,9% новорожденных), а в гр. III недостоверно ниже (75% случаев). В ГК показатель составил 81,1% случаев.

Состояние новорожденных по шкале Апгар сразу после рождения (Апгар 1) в гр. I оценивалось в 6,96±1,62 баллов, в гр. II было достоверно лучше (7,54±0,74 баллов). В гр. III искомый показатель (7,33±0,98) был ниже, чем в гр. II и ГК (7,41±0,93). Самый низкий показатель Апгар 1 оказался в гр. I, а лучшие результаты получены во II гр.

Через 5 мин после родов состояние новорожденных по шкале Апгар (Апгар 2) улучшалось во всех гр. Наилучшие показатели по шкале Апгар как сразу после рождения, так и через 5 мин после родов были характерны для новорожденных от матерей II гр. Худшие показатели шкал Апгар отмечены у женщин I гр. даже по сравнению с III и ГК.

Отмечена закономерность, что прирост баллов по шкале Апгар был выше у всех новорожденных в гр. лечения, по сравнению с ГК, где прирост по шкале составил всего 0,54 балла. Агрессивная АГТ ХАГ становится базисом для быстрого функционального восстановления новорожденного. Нелеченная ХАГ является основной причиной функциональной слабости новорожденного, что может быть связано и с низкой массой тела (МТ) плода.

Средние показатели МТ новорожденных были наименьшими в гр. III и составили 3000,8±642 г. В гр. I и ГК, которые имели одинаковый средний срок родоразрешения, отмечаются различия по МТ новорожденных: в ГК данный показатель был ниже, чем в I гр. ($p_{1/К} = 0,56$). В гр. II, где в зависимости от срока беременности производили ротацию АГП, МТ новорожденных была достоверно выше, чем в гр. III, но недостоверно выше, чем во всех других сравниваемых гр., и составила 3488,57±311,5 г ($p_{1/2} = 0,48$, $p_{2/3} = 0,02$, $p_{2/К} = 0,12$). Невозможно достоверно связывать МТ новорожденного с влиянием АГТ, в большей степени этот показатель коррелирует со средними сроками родоразрешения и частотой присоединения гестоза.

Наиболее значимыми для дальнейшего развития ребенка в период новорожденности являются

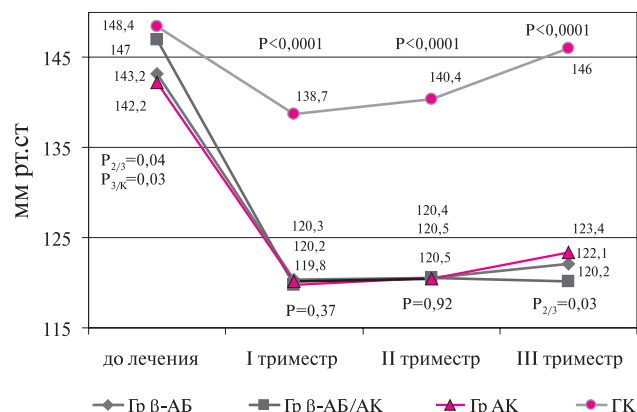


Рис. 3 Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС новорожденных.

Таблица 4

Распространенность заболеваемости новорожденных в зависимости от тактики АГТ

Патологическое состояние	Гр наблюдения			
	I	II	III	ГК
Асфиксия, %	3,3	-	-	-
РДС, %	10	-	-	2,7
Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, %	30	23,33	28,6	40,5
Транзиторные неврологические нарушения, %	14,4	20	21,3	29,7
Висцеральные нарушения, %	-	-	14,29	-
Кардиопатия, %	-	3,33	-	-
Гипертензионный синдром, %	3,33	-	7,14	13,5

асфиксия, респираторный дистресс синдром (РДС) новорожденного, висцеральные нарушения, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС), синдром гипертензии (таблица 4). Асфиксия в родах наблюдалась только в 3,3% случаев у детей, рожденных от матерей I гр. лечения. РДС новорожденных наиболее часто (10% случаев) наблюдался у детей, рожденных от матерей, принимающих β -АБ на протяжении всей беременности. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС у новорожденных наблюдалось чаще всего в ГК (40,5% случаев), что недостоверно отличается от гр. лечения. Это состояние выявлено у 30% детей на фоне длительного лечения β -АБ, у 23,3% детей, матери которых получали ротационную АГТ, и в 28,6% случаев у детей, рожденных от матерей гр. лечения АК ($p_1/p_2=0,56$, $p_2/p_3=0,7$, $p_1/p_3=0,92$, $p_1/p_K=0,5$, $p_2/p_K=0,2$, $p_3/p_K=0,54$). Новорожденные от матерей, получавших ротационную АГТ, имели только среднюю и легкую форму гипоксически-ишемического поражения ЦНС (рисунок 3). Приблизительно одинаково в I и в ГК встречались тяжелые и среднетяжелые формы этого состояния. В III гр. лечения недостоверно чаще встречались среднетяжелая (в 14,3% случаев) и тяжелая (в 7,14% случаев) формы гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

При распределении беременных по степени повышения АД до беременности, оказалось, что с увеличением степени повышения АД, ухудшаются функциональное состояние новорожденных по шкале Апгар и уменьшается средняя МТ. Применение ротационной тактики лечения независимо от степени повышения АД улучшает эти показатели в сравнении с другими тактиками и ГК. Но не было получено достоверного снижения частоты гестоза при ХАГ 2 степени (ст.) на фоне какой-либо тактики терапии. В гр. I и III при ХАГ 2 ст. повышения АД в 100% случаев сформировался гестоз ($p_{1/2}=0,36$, $p_{2/3}=0,5$). Полученные результаты свидетельствуют, что наличие в анамнезе гестоза и более высокой ст. повышения АД определяют более высокий риск развития гестоза при последующей беременности. Невозможно на полученных результатах предсказать снижение

риска гестоза благодаря назначению АГТ, но с уверенностью можно утверждать, что если женщина в период между беременностями эффективно лечит АГ, то риск развития более высокой степени повышения АД снижается за счет органопротективного эффекта современной АГТ. Такой подход может стать определяющим в плане снижения риска гестоза при последующей беременности.

Необходимо отметить, что у женщин с повышением АД, соответствующим 2 ст., достижение оптимального уровня АД позволило максимально снизить риски патологии новорожденного. Было отмечено, что наилучшие результаты были получены у женщин с повышением САД > 147 мм рт.ст. При САД < 147 мм рт.ст. не было отмечено значительного улучшения течения беременности и снижения осложнений во время родов на фоне АГТ. В случае применения ротационной терапии, которая является наиболее физиологичной для формирования фетоплацентарного комплекса и течения беременности, достижение оптимального АД у женщин с высоким САД оказалось наиболее эффективным и оправданным.

Выводы

Ротационная тактика АГТ наиболее эффективно контролирует уровень АД в районе оптимальных цифр.

При ротационной терапии выявлено минимальное количество гестозов, хотя этот показатель менее коррелирует с агрессивностью снижения АД и чаще связан с частотой гестоза в анамнезе.

Постоянная терапия АК приводит к раннему созреванию плаценты и появлению в ней изменений.

Лучшее состояние новорожденных ассоциировано с ротационной тактикой АГТ или постоянным применением β -АБ, но на фоне длительного применения β -АБ увеличивается риск развития РДС новорожденных.

АГТ более оправдана у женщин с ХАГ 2 ст. и в этой гр. достоверно снижается риск осложнений беременности, родов и риск перинатальной смертности.

Литература

1. Даминова Л.А. Особенности течения артериальной гипертензии во время беременности и ее влияние на гестационный процесс и развитие плода. Дисс канд мед наук. Уфа 2005.
2. Зозуля О.В. Течение гипертонической болезни у беременных. Механизмы развития, ранняя диагностика и профилактика осложнений. Дисс докт мед наук. Москва 1997.
3. Протопопова Н.В. Роль изменений метаболизма и гемодинамики в патогенезе осложнений беременности при артериальной гипертензии. Автореф дисс докт мед наук. Томск 1999.
4. Супряга О.М. Гипертензивные состояния у беременных: клинико-эпидемиологическое исследование: Автореф дисс докт мед наук. Москва 1997.
5. Arias F, Zamora J. Antihypertensive treatment and pregnancy outcome in patient with mild chronic hypertension. *Hypertens* 1979; 53(4): 489-94.
6. August P, Lindheimer MD. Chronic hypertension and pregnancy. In Lindheimer MD, Roberts J, Cunningham FGC (eds). *Chesley's Hypertensive Disorders in pregnancy*. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1999.
7. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *New Engl J Med* 1992; 326: 927-32.
8. DeCherney AH, Nathan LA. Lange medical book. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 9th Edition McGraw-Hill, 2003; 338 p.
9. Chauhan SP, Magann EF, Velthuis S, et al. Detection of fetal growth restriction in patients with chronic hypertension: is it feasible? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14(5): 324-8.
10. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *The Lancet* 2000; 355: 87-92.
11. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002; 150-9.
12. Brown CA, Brown CA, Lee CT, et al. Maternal heart rate variability and fetal behavior in hypertensive and normotensive pregnancies *Biol. Res Nurs* 2008; 2: 134-44.
13. Mulrow CD, Chiquette E, Ferrer RL, et al. Management of chronic hypertension during pregnancy. Rockville, MD, USA: Agency for Healthcare Research and Quality. Evidence Report Tech Assess (Summ) 2000; 14: 208.
14. Page EW, Neff RK. The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 740-6.
15. Stimpel M. *Arterial Hypertension*. Berlin - New York, de Gruyter 1996; 356 p.
16. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, et al. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22(2): 109-27.
17. Thadhani RI, Johnson RJ, Karumanchi SA. Hypertension during pregnancy a disorder begging for pathophysiological support. *Hypertension* 2005; 46: 1250-1.
18. Magee LA, von Dadelszen P, Chan S, et al. The Control of Hypertension In Pregnancy Study pilot trial. *Brit J Obstet Gynecol* 2007; 114: 770-9.
19. Umans JG. Medications during pregnancy: antihypertensives and immunosuppressives. *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 2: 191-8.
20. Warland J, McCutcheon H, Baghurst P. Maternal blood pressure in pregnancy and stillbirth: a case-control study of third-trimester stillbirth. *Am J Perinatol* 2008; 25(5): 311-7.

Поступила 02/11-2009