

## Интенсивная терапия тяжелой преэклампсии и эклампсии с позиции доказательной медицины

Куликов А. В.<sup>1</sup>, Обоскалова Т. А.<sup>2</sup>, Егоров В. М.<sup>1</sup>, Дубровин С. Г.<sup>3</sup>, Блауман С. И.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП УГМА

<sup>2</sup>Управление здравоохранения Администрации г. Екатеринбург

<sup>3</sup>МУ ГКБ № 40

<sup>4</sup>Кафедра анестезиологии и реаниматологии Омской медицинской академии

В настоящее время одной из ведущих проблем акушерства является преэклампсия и её осложнения. В мире каждый год преэклампсия развивается у 8 миллионов женщин, а эклампсия у 150 000. От причин, связанных с преэклампсией и эклампсией ежегодно умирает от 40 до 60 000 женщин. В среднем, частота преэклампсии составляет 10-15%, а эклампсии 0,05% от общего числа беременных женщин [22].

Особенно остро проблема преэклампсии и эклампсии стоит в развивающихся странах, в том числе и в России, где её частота достигает 30-40%. При этом, редкая патология имеет столько описанных методов лечения, как преэклампсия, что свидетельствует об отсутствии каких-либо эффективных способов, за исключением родоразрешения. Особенно это актуально для России, где отсутствует единый стандарт интенсивной терапии преэклампсии и эклампсии, многие методы лечения не соответствуют критериям, принятым в медицине, основанной на доказательствах, и обоснованность их применения может быть поставлена под сомнение. В международной практике, в частности в акушерстве, используются следующие критерии для доказательности исследований и клинических рекомендаций (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - RCOG, 2004 г.) [18]:

**Критерии доказательности исследований:**

Ia - Доказательства, полученные от результата мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований.

Ib - Доказательства, полученные от по крайней мере одного рандомизированного контролируемого исследования.

IIa - Доказательства, полученные по крайней мере от одного адекватного контролируемого исследования без рандомизации.

IIb - Доказательства, полученные, по крайней мере, от одного адекватного исследования без рандомизации.

III - Доказательства, полученные от

адекватных сравнительных исследований, изучения корреляционных связей и описания ряда случаев.

IV - Доказательства, основанные на мнении экспертов, отдельных клинических наблюдениях.

**Уровни доказательности рекомендаций:**

A - По крайней мере, 1 рандомизированное клиническое исследование; публикации в целом имеют адекватное качество, а результаты исследований сопоставимы (критерии доказательности Ia, Ib)

B - Адекватные контролируемые исследования при отсутствии рандомизированных клинических исследований (критерии доказательности IIa, IIb, III)

C - Отчеты экспертных советов и/или клинический опыт известных специалистов. Отсутствие адекватно спланированных исследований (критерии доказательности IV).

В настоящей работе мы представляем протоколы интенсивной терапии преэклампсии и эклампсии именно с позиции доказательной медицины, поскольку наш опыт последних лет свидетельствует об эффективности данного подхода - в г. Екатеринбурге в течение 9 лет отсутствует материнская смертность, связанная с преэклампсией и эклампсией.

В первую очередь следует определить критерии постановки диагноза преэклампсии [18, 22]:

- Срок беременности более 20 недель.
- Артериальная гипертензия (АДдиаст > 90 мм рт.ст. или АД 140/90 мм рт.ст. после 20-й недели беременности).
- Протеинурия (белок в моче 300 мг/л или выделение белка более 300 мг/сутки).

В подавляющем большинстве классификаций отёки не рассматриваются как критерий преэклампсии!

Поскольку нет единой теории развития, не установлена этиология и патогенез преэклампсии, то и оценка информативности отдельных факторов риска [15] находится на

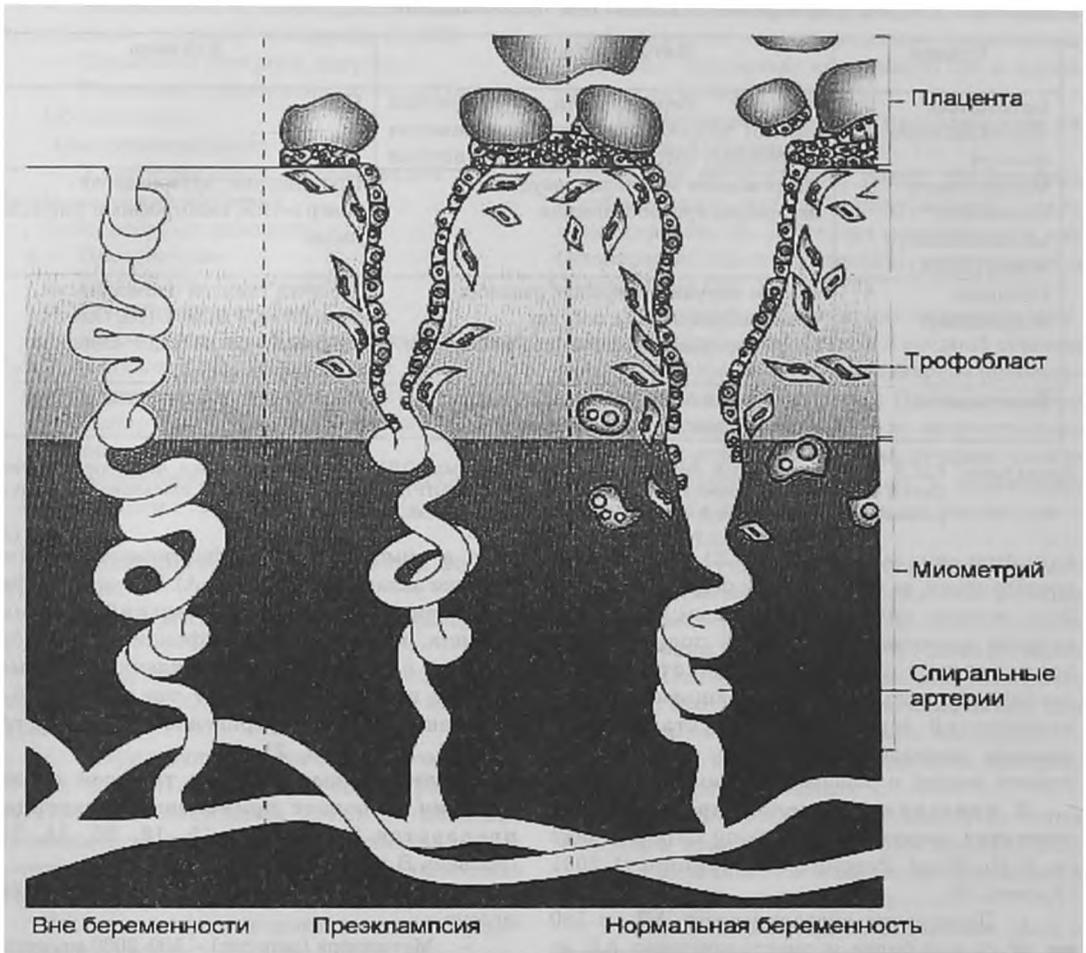


Рисунок 1. Структура спиральных артерий вне беременности, при физиологически протекающей беременности и преэклампсии

уровне В и С. К таким факторам риска относятся следующие:

- Индекс массы тела более 35 (риск преэклампсии удваивается с каждым дополнительными 5-7 кг/м<sup>2</sup> поверхности тела).
- Преэклампсия в течение предыдущей беременности (риск 5.85 к 8.83).
- Интервал времени более 10 лет после предыдущей беременности.
- Возраст более 40 лет (риск 1.34 к 2.87).
- Семейный анамнез преэклампсии (риск 1.70 к 4.93).
- Многоплодная беременность.
- Первая беременность (риск 1.28 к 6.61), многократная беременность (риск 2.04 к 4.21).
- Экстрагенитальная патология:
  - Существовавшая ранее гипертония.
  - Существовавшая ранее патология почек.
  - Существовавший ранее сахарный диабет (риск 2.54 к 4.99).

· Антифосфолипидный синдром (АФС (риск 4.34 к 21.75).

При этом признается, что нет ни одного теста, позволяющего с достаточной достоверностью прогнозировать развитие преэклампсии (уровень А) [2]

Из теорий развития и прогрессирования преэклампсии наиболее популярна в настоящее время теория нарушения инвазии трофобласта и развития спиральных артерий [4, 18, 21, 22] (Рис.1).

Дальнейшая последовательность формирования синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) при преэклампсии представлена в Табл.1.

Поскольку причины развития и прогрессирования преэклампсии закладываются с момента развития беременности, то этим и объясняется неэффективность различных методов профилактики (аспирин, прием

Таблица 1. Стадии формирования СПОН при преэклампсии

Стадия	Патофизиология	Клиника
Воздействия повреждающего фактора	Развитие беременности, ускоренный апоптоз трофобласта, нарушение развития спиральных артерий, плацентарная ишемия	Нет
Материнского системного воспалительного ответа (MSIR)	Повреждение эндотелия сосудов и нарушение кровообращения	Протеинурия, артериальная гипертензия, гипотрофия и гипоксия плода
Органых повреждений	Грубые нарушения кровообращения, тромбообразование в сосудах микроциркуляции, системное воспаление	Клиника тяжелой преэклампсии, эклампсии, РДСВ, ОПН, ОпечН, ДВС-синдрома, HELLP-синдрома, ПОНРП, АГП
Восстановления	Развивается после устранения очага - плаценты после родоразрешения	Регресс симптомов преэклампсии

Примечание: РДСВ - респираторный дистресс-синдром взрослых, ОПН - острая почечная недостаточность, ОпечН - острая печеночная недостаточность, ПОНРП - преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, АГП - антенатальная гибель плода

кальция, витаминов С и Е) и лечения преэклампсии, за исключением родоразрешения. Этот момент является ключевым: при правильном понимании патогенеза преэклампсии врач акушер-гинеколог и анестезиолог-реаниматолог должны не наращивать объем интенсивной терапии, а при установлении диагноза тяжелой преэклампсии своевременно ставить вопрос о родоразрешении.

**К критериям тяжелой преэклампсии относятся следующие** (Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy), 2001 (Уровень В):

- Повышение систолического АД до 160 мм рт ст или более и диастолического АД до 110 мм рт ст и более.

- Протеинурия 2,0 г и более за 24 часа. Протеинурия должна быть впервые выявлена во время беременности и исчезнуть после родов.

- Повышение креатинина сыворотки (>1,2 мг/дл, если ранее повышения креатинина не было).

- Снижение количества тромбоцитов менее 100,000 клеток/мм<sup>3</sup> и/или свидетельства наличия гемолитической анемии с микроангиопатией (с повышением лактатдегидрогеназы (ЛДГ)).

- Повышение уровня ферментов печени аланиновой и/или аспарагиновой трансфераз (АЛТ или АСТ).

- Устойчивые головные боли или другие церебральные или зрительные расстройства.

- Устойчивая эпигастральная боль.

Основным препаратом для лечения преэклампсии и профилактики развития судорожных приступов (эклампсии) с 1906 г. и по сегодняшний день остается магния сульфат, который превосходит бензодиазепины, фени-

тоин и нимодипин по эффективности профилактики эклампсии (Уровень А). Магния сульфат не увеличивает частоту операций кесарева сечения, кровотечений, инфекционных заболеваний и депрессии новорожденных. Применяется в виде болюсного введения 5-6 г медленно, а затем внутривенно капельно 2 г/ч [2, 3, 5, 16, 18, 19, 21, 22].

**Гипотензивная терапия тяжелой преэклампсии включает применение следующих препаратов** [1, 6, 7, 9, 15, 18, 20, 21, 22] (уровень В и С)

- Нифедипин 120 мг/сут, нимодипин 240 мг/сут.

- Метилдопа (допегит) - 500-2000 мг/сутки внутрь.

- Атенолол 25-100 мг/сут per os при частоте сердечных сокращений (ЧСС) более 100 в мин.

- Гидралазин по 5 мг дробно до получения гипотензивного эффекта или 20 мг в/в капельно (в сутки - 60 мг).

- Лабетолол в дозе 200-300 мг капельно.

В целом, RCOG рекомендует проводить гипотензивную терапию в соответствии с региональными протоколами (уровень А) и это еще раз подтверждает необходимость разработки и внедрения региональных протоколов интенсивной терапии преэклампсии и эклампсии.

Таким образом, протокол интенсивной терапии тяжелой преэклампсии с учетом уровня доказательности и рекомендаций ACOG и RCOG выглядит следующим образом:

**Интенсивная терапия преэклампсии до родов (первые 6 ч)**

Манипуляции:

- Катетеризация периферической вены.

- Неинвазивный мониторинг: АД, ЧСС, парциальное давление кислорода (SpO<sub>2</sub>).

- Почасовой контроль диуреза.
- Ингаляция увлажненного кислорода.

Обследование:

Инструментальное:

- Ультразвуковое исследование плода  
плода, кардиотахография.

Лабораторный контроль:

- Протеинурия.
- Гемоглобин, эритроциты.
- Общий белок крови.
- Количество тромбоцитов, время свертывания крови, ПТИ, фибриноген.

- Мочевина, креатинин крови
- Билирубин, АСТ, АЛТ крови

Медикаментозная терапия:

- Внутривенно магния сульфат 5 г в/в за 5-10 мин, затем в/в со скоростью 2 г/ч. (уровень А)

- Бензодиазепины (диазепам 20 мг). (уровень В).

- Барбитураты (фенобарбитал 0,2/сутки). (уровень В).

- Допегит до 2 г/сутки, нифедипин до 80 мг/сутки, при ЧСС более 100 в мин - ателолол (уровень В).

- Инфузионная терапия в объеме до 10-15 мл/кг (только кристаллоиды) (уровень С) [8, 12, 18]. В настоящее время не доказано преимущество каких-либо инфузионных сред в интенсивной терапии тяжелой преэклампсии для исхода беременности и родов.

**Что ожидать от лечения тяжелой преэклампсии до родов:**

В случае отсутствия других показаний для экстренного родоразрешения (кровотечение) интенсивная терапия проводится в течение 12-24 ч для стабилизации гемодинамики (АД менее 170/110 мм рт.ст.), устранения головной боли и достижения противосудорожного эффекта, увеличения темпа диуреза.

Родоразрешение (оперативное или консервативное) проводится на фоне достижения положительного эффекта проводимой терапии. При ухудшении состояния на фоне проводимой интенсивной терапии (нарастание АД более 170/110 мм рт.ст., усиление головной боли, появление судорожной готовности, тошноты, рвоты, болей в эпигастральной области) вопрос о родоразрешении ставится немедленно

**Интенсивная терапия преэклампсии на этапе родоразрешения**

- Во всех случаях требуется предродовая (предоперационная) подготовка.

- Нет оснований для прерывания введения магния сульфата.

- При тяжелой преэклампсии и экламп-

сии, HELLP-синдроме, ПОНРП требуется профилактическое применение аprotинина (гордокс, трасилол, контрикал) до и после отделения плаценты [13, 14].

**Интенсивная терапия преэклампсии на этапе родоразрешения**

- При вагинальных родах обязательно обезболивание методом эпидуральной анальгезии (уровень А). Для этого используются как бупивакаин, так и ропивакаин в сочетании с фентанилом. [10, 11, 17, 18]

- При операции кесарева сечения у женщин с преэклампсией легкой и средней степени методом выбора является регионарная (спинальная, эпидуральная) анестезия. Препарат выбора - маркаин-спинал 0,5% 12,5-15 мг интратекально.

- При операции кесарева сечения у женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией внутривенная анестезия тиопенталом натрия + фентанил в условиях ИВЛ.

Следует учитывать, что в 30% случаев эклампсия развивается у беременных женщин без признаков тяжелой преэклампсии и связана с нарушением кровообращения головного мозга преимущественно в затылочно-теменных областях. Этот момент чрезвычайно важен для понимания того, что очень часто эклампсия не является логическим завершением прогрессирования преэклампсии.

Особенностями современного течения эклампсии являются следующие моменты [23]:

- Увеличивается количество эклампсий в сроки более 48 ч после родов

- После перенесенной эклампсии риск в последующих родах развития эклампсии 1 - 2%, преэклампсии 22 - 35%

- Риск развития эклампсии достоверно ниже у получающих магния сульфат: 0,6% против 2,0%.

**Интенсивная терапия эклампсии до родов (первые 6 ч)**

При судорожном приступе - эклампсии необходимо:

- Обеспечить проходимость дыхательных путей.

Препараты первой очереди:

- Внутривенно магния сульфат 5 г в течение 5-10 мин, а далее со скоростью 2 г/ч

- Бензодиазепины (диазепам 20 мг)

- Барбитураты (фенобарбитал), при сохранении судорожной готовности тиопентал натрия 100-200 мг, в/в капельно)

- Инфузионная терапия в объеме до 10-15 мл/кг (кристаллоиды)

- Гипотензивная терапия.

При сохраненном сознании - продолжать консервативную терапию в сроки до 6 ч с применением магния сульфата.

При отсутствии сознания - коме необходимо перевести больную на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в условиях седации тиопенталом натрия, и осуществить срочное родоразрешение.

**Показания к ИВЛ при преэклампсии и эклампсии:**

- кома;
- кровоизлияние в мозг;
- сочетание с коагулопатическим кровотечением;
- сочетание с шоком (геморрагическим, септическим, анафилактическим и т.д.);
- альвеолярный отёк легких.

#### **Основные принципы проведения ИВЛ**

Без эффективного устранения нарушений кровообращения ИВЛ не приведет к улучшению!!!

- При судорожной готовности - режим CMV в условиях миоплегии.

- Нормовентиляция, FiO<sub>2</sub> -30-50%

- Как можно более ранняя оценка неврологического статуса (первые часы) с отменой миорелаксантов и всех седативных средств в условиях насыщения магния сульфатом.

- Наличие сознания - обязательное условие перевода на вспомогательные режимы ИВЛ и спонтанное дыхание.

- Хорошее увлажнение и обогрев дыхательной смеси.

**Интенсивная терапия тяжелой преэклампсии и эклампсии после операции (Уровень С)**

- Обезболивание (кетонал, наркотические анальгетики)
- Антигистаминные препараты
- Утеротоники (окситоцин) (уровень А)
- Антибактериальная терапия (цефалоспорины III поколения, карбапенемы)

- Ранняя нутритивная поддержка (с первых часов после операции)
- Магния сульфат 1-2 г/ч в/в (уровень А)
- Гипотензивная терапия при АДдиаст >90 мм рт.ст.
- Фенобарбитал 0,1-0,2/сутки
- Клексан 40 мг/сутки подкожно до выписки.

Даже не упоминаются ни в одном из протоколов лечения тяжелой преэклампсии и эклампсии:

- Нейролептики (дроперидол)
- Гамма-аминомасляная кислота (ГОМК)
- Свежезамороженная плазма, альбумин
- Плазмаферез, ультрафильтрация
- Курантил
- Глюкозо-новокаиновая смесь
- Кровезаменители гемодинамического действия
- Диуретики
- Наркотические анальгетики

#### **Заключение**

В данном сообщении нам не удалось осветить все вопросы этиологии, патогенеза, оценки степени тяжести преэклампсии, интенсивной терапии и анестезии, но проблема, затронутая в данной статье должна показать актуальность подхода к разработке клинических рекомендаций на основе доказательной медицины. Анализ комплекса интенсивной терапии с позиций медицины, основанной на доказательстве, позволяет существенно минимизировать фармакологический формуляр без ухудшения результатов лечения для матери и новорожденного, определяет приоритет при оказании неотложной помощи для своевременного родоразрешения и предупреждает развитие критического состояния и прогрессирования СПОН при преэклампсии и эклампсии.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Aali BS, Nejad SS. Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002 Jan;81(1):25-30.
2. Azria E, Tsatsaris V, Goffinet F, Kayem G, Mignon A, Cabrol D. [Magnesium sulfate in obstetrics: current data] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2004 Oct;33(6 Pt 1):510-7
3. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC Jr; Nimodipine Study Group. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med.* 2003 Jan 23;348(4):304-11.
4. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004 Dec;104(6):1367-91.
5. Duley L, Henderson-Smart D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 1, 2001. Oxford: Update Software
6. Easterling TR, Brateng D, Schmucker B, Brown Z, Millard SP. Prevention of preeclampsia: a randomized trial of atenolol in hyperdynamic patients before onset of hypertension. *Obstet Gynecol.* 1999 May;93(5 Pt 1):725-33
7. Elhassan EM, Mirghani OA, Habour AB, Adam I. Methyl dopa versus no drug treatment in the management of mild pre-eclampsia. *East Afr Med J.* 2002 Apr;79(4):172-5.
8. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, De Vries JI, Wolf H; PETRA investigators. A randomized trial of plasma volume expansion in hypertensive disorders of pregnancy: influence on the pulsatility

- indices of the fetal umbilical artery and middle cerebral artery. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jan;192(1):233-9.
9. Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Smith M. Nifedipine or prazosin as a second agent to control early severe hypertension in pregnancy: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2000 Jun; 107(6):759-65.
  10. Halpern SH, Leighton BL. Misconceptions about neuraxial analgesia. *Anesthesiol Clin North America.* 2003 Mar;21(1):59-70.
  11. Head BB, Owen J, Vincent RD Jr, Shih G, A randomized trial of intrapartum analgesia in women with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2002 Mar;99(3):452-7.
  12. Heilmann L, Gerhold S, von Tempelhoff GF, Pollow K. The role of intravenous volume expansion in moderate pre-eclampsia. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2001;25(3-4):83-9.
  13. Kuhnert M, Stein W, Tekesin I, Hellmeyer L, Schmidt S. Changes of fibrinolysis during labour with and without aprotinin application. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2003 May-Jun;207(3):90-100.
  14. Kuhnert M, Stein W, Woernle F, Tekesin I, Dynamics of thrombin-antithrombin-III complex (TAT-III) and prothrombin fragments F1 + 2 during labour with and without aprotinin administration. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2004 Jun;208(3):98-109.
  15. Kwawukume EY, Ghosh TS. Oral nifedipine therapy in the management of severe preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995 Jun; 49 (3): 265-9.
  16. Leveno KJ, Alexander JM, McIntire DD, Lucas MJ. Does magnesium sulfate given for prevention of eclampsia affect the outcome of labor? *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Apr;178(4):707-12.
  17. Lucas MJ, Sharma SK, McIntire DD, A randomized trial of labor analgesia in women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Oct;185(4):970-5.
  18. Milne F, Redman C., Walker J. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 2005;330:576-580 (12 March), doi:10.1136/bmj.330.7491.576
  19. Sawhney H, Sawhney IM, Mandal R, Subramanyam, Vasishta K. Efficacy of magnesium sulphate and phenytoin in the management of eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 1999 Oct; 25(5):333-8.
  20. Scardo JA, Vermillion ST, Newman RB, Chauhan SP, Hogg BB. A randomized, double-blind, hemodynamic evaluation of nifedipine and labetalol in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):862-6.
  21. Sibai B. M. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.*, July 1, 2003; 102(1): 181 - 192.
  22. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005 Feb;105(2):402-10.