

© Коллектив авторов, 2013
УДК: ё615.15-055.26-074:161-007-053.1

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Е.А. Ушкалова, Н.К. Рунихина, И.М. Новикова

ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова

Беременность у женщин с легочной гипертензией (ЛГ) сопряжена с высоким риском неблагоприятных исходов и высокой материнской смертностью, поэтому противопоказана данной категории пациенток. Тем не менее, в мире накоплен определенный опыт ведения беременности у женщин с ЛГ, отказавшихся от ее прерывания, или у которых заболевание было диагностировано в поздние сроки гестации. В обзоре представлены результаты рандомизированных и обсервационных исследований основной и поддерживающей фармакотерапии при ЛГ, характеристика современных лекарственных препаратов, рекомендуемых для лечения ЛГ, и данные об их безопасности в период беременности, а также экспертное мнение о фармакотерапии у беременных с ЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, беременность, фармакотерапия.

Беременность у женщин с легочной гипертензией (ЛГ) сопряжена с высоким риском неблагоприятных исходов и высокой материнской смертностью, поэтому противопоказана данной категории пациенток [11, 21, 29]. Тем не менее, в мире накоплен определенный опыт ведения беременности у женщин с ЛГ, отказавшихся от ее прерывания, или у которых заболевание было диагностировано в поздние сроки гестации. Специальных руководств по лекарственной терапии беременных с ЛГ не разработано, однако накопленный в мире опыт позволяет сформулировать некоторые рекомендации.

Фармакотерапию при ЛГ подразделяют на основную и поддерживающую. Поддерживающая фармакотерапия включает в себя назначение антикоагулянтов, сердечных гликозидов и диуретиков. К препаратам специфической терапии ЛГ относят блокаторы кальциевых каналов, аналоги простаглицлина, ингибиторы эндотелиновых рецепторов и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) (табл.).

Прием антикоагулянтов в период гестации рекомендуется тем женщинам,

которые получали их до наступления беременности [29]. У беременных, не получавших антикоагулянты, особенно с синдромом Эйзенменгера и портальной гипертензией, при решении вопроса об их назначении следует тщательно взвешивать пользу и риск кровотечений. Больным с врожденными пороками сердца, приводящими к шунтированию крови, вопрос о назначении антикоагулянтов можно рассмотреть при наличии тромбоза легочных артерий или признаков сердечной недостаточности при условии отсутствия выраженного кровохарканья [29]. При ЛГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, этот вопрос решается индивидуально у каждой пациентки; при ЛГ, ассоциированной с портальной гипертензией, антикоагулянты не рекомендуются в связи с повышенным риском кровотечения.

Выбор антикоагулянта должен осуществляться на индивидуальной основе. Рандомизированные клинические исследования по сравнению эффективности нефракционированного или низкомолеку-

лярных гепаринов у этой категории больных не проводилось. Также не проводилось исследований по изучению риска переключения женщин с приема пероральных антикоагулянтов на гепарины. Подкожное введение гепаринов (нефракционированного или низкомолекулярных) ассоциируется с меньшим риском кровотечения, чем применение пероральных антикоагулянтов. Кроме того, пероральные антикоагулянты обладают тератогенными эффектами. Варфарин относится к категории безопасности «Х» при беременности (противопоказан во всех ситуациях), однако европейские эксперты считают, что ему следует присвоить категорию «D» (применение возможно, когда польза для матери существенно превышает риск для плода) [29]. Тератогенный эффект варфарина, по-видимому, носит дозозависимый характер. В небольшой серии случаев (71 беременность) риск эмбриопатий составил 8% в случае, когда варфарин применяли в суточной дозе более 5 мг, и 2,6% – при его применении в более низкой дозе [7].

Поскольку фармакокинетика антикоагулянтов в период беременности может существенно изменяться вследствие повышения объема циркулирующей плазмы и скорости клубочковой фильтрации, их эффект следует тщательно и часто мониторировать (МНО при применении пероральных антикоагулянтов, активированное частичное тромбопластиновое время при применении нефракционированного гепарина и уровень анти-Ха активности – низкомолекулярных гепаринов) и при необходимости проводить коррекцию доз [11,29]. Кроме того, следует иметь в виду, что антикоагулянты могут вступать в клинически значимые взаимодействия с препаратами для специфической терапии ЛГ.

В случае развития сердечной недостаточности назначают диуретики, предпочтительнее фуросемид. Спиринолактон в связи с антиандрогенными свойствами в период гестации противопоказан.

Прием препаратов для специфической терапии ЛГ рекомендуется продол-

жить во время беременности всем женщинам, получавшим их до зачатия [29]. Адекватных исследований этих препаратов у беременных с ЛГ не проводилось. Все имеющиеся данные получены в наблюдательных исследованиях (описание отдельных случаев или серии случаев), поэтому сведения об их сравнительной эффективности отсутствуют.

Пользу от применения блокаторов кальциевых каналов может получить лишь небольшое число пациентов с идиопатической ЛГ (10-15 %), у которых наблюдался положительный ответ на острую пробу на вазореактивность [37]. Пациентам, не прошедшим пробы с вазодилататором или с негативным ответом при проведении этих проб, назначение блокаторов кальциевых каналов не рекомендуется в связи с риском развития тяжелых побочных эффектов (гипотензия, синкопе, правожелудочковая недостаточность) и низкой вероятностью эффективности. При большинстве ассоциированных форм ЛГ (за исключением ЛГ, ассоциированной с применением анорексигенных средств) даже у пациентов с положительным ответом на острую пробу с вазодилататором, редко наблюдается адекватный терапевтический ответ на длительную терапию [24]. Больные с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, плохо переносят рекомендуемые высокие дозы блокаторов кальциевых каналов (120-240 мг нифедипина, 240-720 мг дилтиазема и до 20 мг амлодипина) [25].

Все рекомендуемые для лечения ЛГ блокаторы кальциевых каналов относятся по классификации безопасности применения во время беременности к категории «С» (риск нельзя исключить), однако следует отметить, что практически все имеющиеся данные об их применении во время гестации у человека получены у женщин с артериальной гипертонией, для лечения которой применяются значительно более низкие дозы.

Характеристика более новых фармакологических классов, применяемых для терапии ЛГ, представлена в таблице. Все новые препараты оказывают мощный сосудорасширяющий эффект. Согласно ре-

зультатам мета-анализа 11 плацебоконтролируемых РКИ (1391 пациент) ингаляционного илопроста, бозентана и силденафила, препараты трех классов обладают сопоставимой эффективностью при ЛГ и хорошей переносимостью [14]. В целом частота серьезных нежелательных реакций не отличалась в группе пациентов, получавших активные препараты, и в группе плацебо, однако применение бозентана ассоциировалось с более высокой частотой серьезных нежелательных реакций, чем применение илопроста и силденафила.

Все препараты из класса аналогов простаглицина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5, за исключением илопроста, отнесены к группе «В» по классификации FDA (нет доказательств риска у беременных женщин). Однако эта оценка основана лишь на данных экспериментальных исследований и результатах анализа небольших серий клинических случаев, поэтому осторожность следует соблюдать при назначении беременной любого из этих препаратов [16].

Есть данные о благоприятном эффекте аналогов простаглицина и силденафила в случае, когда терапия ими начиналась как на ранних стадиях гестации [15, 19], так и в последнем триместре беременности [12].

Применение антагонистов рецепторов эндотелина сопряжено с повышенным риском неблагоприятных исходов для матери и плода, так как все препараты этой группы обладают гепатотоксическими и тератогенными свойствами. В экспериментах на животных при их применении во время беременности описаны мальформации головы, лица, сердца и крупных кровеносных сосудов, нарушение формирования тимуса и щитовидной железы. Кроме того, их внутриутробное воздействие ассоциировалось с повышенной частотой мертворождений и смерти новорожденных. В доступной литературе опубликовано 2 случая применения бозентана у беременных женщин. В первом случае препарат применяли в составе комбинированной терапии до 5 недели гестации у женщины с тяжелой ЛГ на фо-

не системной красной волчанки [35] во втором – на протяжении всей гестации у женщины с синдромом Эйзенменгера, у которой беременность была диагностирована лишь на 28-ой неделе [22]. После диагностики беременности женщине был добавлен силденафил и применение обоих препаратов продолжалось до 30 недели, когда в связи с ухудшением состояния было выполнено кесарево сечение. В обоих случаях родились здоровые дети без признаков тератогенных эффектов.

В настоящее время нет консенсуса по поводу продолжения применения антагонистов рецепторов эндотелина во время беременности в случае, если женщина получала их до зачатия. Некоторые эксперты предлагают их замену на ЛС других групп, однако другие придерживаются мнения о том, что проводить смену эффективного препарата во время беременности не следует [15, 19, 29]. В случае, если принято решение о продолжении лечения антагонистами рецепторов эндотелина, женщине необходимо в доступной форме подробно объяснить все риски, связанные с этой терапией, и получить от нее информированное согласие на их применение.

Есть позитивный опыт применения ингаляционного оксида азота у беременных с тяжелой ЛГ, в том числе для коррекции гипоксемии у женщин с врожденными пороками сердца [13, 20, 26, 30]. Оксид азота также применяли для улучшения гемодинамики в период родов [23], однако в настоящее время с этой целью рекомендуют внутривенное или ингаляционное введение аналогов простаглицина [29].

Выраженные изменения гемодинамики, наблюдающиеся в первые 2 недели после родов, диктуют необходимость проведения в этот период интенсивной терапии больным с тяжелой ЛГ [5]. Рекомендуемые препараты – ингаляционный оксид азота, эпопростенол и илопрост [3, 23, 34, 38].

Больным с идиопатической ЛАГ и хронической тромбоэмболической ЛГ в послеродовом периоде рекомендуется назначение антикоагулянтов, при других формах ЛГ к назначению антикоагулянтов следует подходить с осторожностью [9,

Таблица 1

Новые ЛС для терапии легочной гипертензии (ЛГ) [1, 6, 36]

Препарат ФК ЛГ* (ВОЗ) Категории безо- пасности**	Путь введения, доза	Побочные эффекты	Комментарии
Аналоги простациклина			
Эпопростенол ФК III, IV B	<i>В/в в виде постоянной инфузии</i> , начальная доза обычно составляет 2 нг/кг/мин, далее дозу повышают на 2 нг/кг/мин каждые 15 мин до максимально переносимой (15-40 нг/кг/мин)	Гриппоподобные симптомы, покраснение кожи, головная боль, боль в верхней челюсти, тошнота, диарея, инфекции в месте введения. Резкое прекращение лечения может привести к ухудшению ЛГ.	Первый препарат, при применении которого было продемонстрировано улучшение выживаемости у больных идиопатической ЛГ. Очень короткий период полувыведения (2,7 мин), необходимо вводить непрерывно с помощью инфузионной помпы и центрального венозного катетера. Низкая стабильность при комнатной температуре необходимость хранения в охлажденном состоянии. Часто вызывает побочные эффекты, в том числе связанные со способом введения (неправильное функционирование инфузионной помпы, обструкция катетера, инфекции в месте введения и сепсис). Применение рекомендуется только в центрах, имеющих опыт работы с данным препаратом [8]
Трепростинил ФК II, III, IV B III	<i>В/в инфузионно, п/к</i> : 1,25-40 нг/кг/мин, поддерживающая доза обычно составляет около 15 нг/кг/мин <i>Ингаляционно</i> : 18 мкг 4 раза/сут в период бодрствования В стадии предрегистрационных исследований находится пероральная лекарственная форма	Гриппоподобные симптомы Покраснение лица, головная боль, боль в верхней челюсти, тошнота, диарея, при п/к применении – боль в месте введения. Инфекции на месте введения развиваются у 85% пациентов (при п/к введении – причина отмены у 8% пациентов). Повышенный риск Гр ⁻ бактериемии.	Улучшает переносимость физической нагрузки, гемодинамику и выживаемость аналогично эпопростенолу. Более длительный по сравнению с эпопростенолом период полувыведения (примерно 4 ч), удовлетворительная стабильность раствора при комнатной температуре. Прерывание лечения имеет менее серьезные последствия, чем при применении эпопростенола. Подкожное введение позволяет значительно снизить риск инфекционных осложнений по сравнению с внутривенным введением [17]. Ингаляционное введение повышает легочную селективность, требует более редкого введения по сравнению с илопростом.
Илопрост ФК III, IV C	<i>Ингаляционно</i> : 2,5-5 мкг, 6-9 раз/сут в период бодрствования, но не чаще 1 приема в течение 2 ч. <i>В/в инфузионно</i> : поддерживающая доза – 2-4 нг/кг/мин. <i>Внутрь</i> : 50-300 мкг 2 р/сут	Гриппоподобные симптомы, кашель (при ингаляционном введении), покраснение кожи, головная боль, бессонница, тошнота, рвота, спазм верхней челюсти	При ингаляционном введении показано небольшое, но достоверное улучшение симптомов у больных с тяжелой ЛГ. Преимуществом перед препаратами для инъекционного введения является более редкая частота системных побочных эффектов, включая снижение системного АД, но может вызывать реактивный бронхоспазм [18, 27].

Антагонисты рецепторов эндотелина			
Бозентан ФК III, IV Показана польза для пациентов со II ФК. X	<i>Внутрь:</i> 62,5-125 мг 2 раза/сут в течение 4 недели, затем повышение дозы до поддерживающей 125 мг 2 раза/сут	Дозозависимое повышение уровня печеночных аминотрансфераз у 10% пациентов. Возможна анемия и отеки. Может снижать эффективность оральных контрацептивов и усиливать метаболизм варфарина.	«Двойной» антагонист эндотелиновых рецепторов ET-1 (ET _A и ET _B). Улучшает гемодинамику, переносимость физической нагрузки и показатели ЭКГ, удлиняет время до развития клинического ухудшения. Необходимо ежемесячно проверять функцию печени и 1 раз в 3 месяца – гематокрит. Противопоказано одновременное применение с глибенкламидом и циклоспорином.
Амbrisентан ФК II, III X	<i>Внутрь:</i> 5-10 мг/сут	Обычно хорошо переносится, побочные эффекты в целом не зависят от дозы. Периферические отеки преимущественно развиваются у пациентов старше 65 лет. Реже бозентана вызывает гепатотоксические реакции и реже вступает в клинически значимые лекарственные взаимодействия.	Селективный антагонист рецепторов ET _A . Имеет более длительный период полувыведения (9-15 ч), чем бозентан. Необходимо ежемесячно проверять функцию печени и 1 раз в 3 месяца – гематокрит.
Ситаксентан - -	<i>Внутрь:</i> 100-300 мг 1 раз/сут	По данным клинических исследований, сходны с другими препаратами этого класса. В Европе и Северной Америке был добровольно отозван с рынка производителем в связи с 2 случаями фатальной гепатотоксичности [28]	Высокоселективный антагонист ET _A .
Ингибиторы ФДЭ-5			
Силдена-фил ФК II, III, IV B	<i>Внутрь:</i> 20 мг 3 раза/сут	Головная боль, диспепсия, покраснение кожи, носовое кровотечение	Улучшает сердечно-легочную гемодинамику и переносимость физической нагрузки. Длительный стабильный эффект продемонстрирован лишь при применении дозы 80 мг/сут (официально разрешенная – 60 мг/сут) [32]. Ограничение дозы 60 мг/сут обусловлено проблемами безопасности, так как ряд наиболее распространенных побочных эффектов препарата (покраснение кожи, головная боль, нарушения зрения) носят дозозависимый характер [10]. Противопоказано одновременное применение с нитратами.
Тадалафил ФК II, III, IV B	<i>Внутрь:</i> 2,5-40 мг 1 раз/сут (для достижения статистически значимых эффектов в исследованиях была необходима доза 40 мг/сут)	Головная боль, покраснение кожи, миалгии. Переносимость сходна с таковой силденафила	Более длительный период полувыведения, чем у силденафила. Противопоказано одновременное применение с нитратами

* ФК ЛГ – функциональный класс легочной гипертензии

** Категории безопасности FDA: A = контролируемые исследования показали отсутствие риска; B = нет доказательств риска у людей; C = риск нельзя исключить; D = определенные доказательства риска; X = противопоказан при беременности.

31]. У больных с тромбозом или тромбофилией в анамнезе активированное частичное тромбопластиновое время при применении нефракционированного гепарина рекомендуется поддерживать в первые 12-24 ч. после родов на уровне 2,0 – 3,5, другим пациентам –1,5 –2,0 [3]. В послеродовом периоде женщинам, которым отменяли на время беременности непрямые антикоагулянты, можно возобновить их применение. При необходимости проводится другая поддерживающая терапия. Поскольку существенные изменения гемодинамики могут наблюдаться в течение 6 недель после родов, женщины с ЛГ нуждаются в тщательном наблюдении в этот период, из них не менее 2 недель в стационаре [4].

Таким образом, в связи с высоким риском неблагоприятных исходов для матери и плода беременность противопоказана женщинам со всеми формами ЛГ, а в случае диагностирования ЛГ впервые во время гестации в соответствии с современными рекомендациями необходимо ее прерывание на любом сроке. Однако накопленный в мире опыт свидетельствует, что ведение беременности опытной мультидисциплинарной командой врачей позволяет во многих случаях достичь благоприятных исходов для матери и ребенка. Рекомендаций по терапии беременных с ЛГ не разработано. Женщинам, получавшим фармакотерапию до наступления беременности, рекомендуется ее продолжение в период гестации. С целью накопления опыта, необходимого для разработки рекомендаций, всю информацию о течении и исходах беременности у женщин с ЛГ необходимо заносить в национальные и международные базы данных [2, 29].

Литература

1. Role of combination therapy in the treatment of pulmonary arterial hypertension / T. Abraham [et al.] // *Pharmacotherapy*. – 2010. – Vol. 30, №4. – P. 390-404.
2. Bédard E. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? / E. Bédard, K. Dimopoulos, M.A. Gatzoulis // *Eur Heart J*. – 2009. – Vol. 30, №3. – P. 256-265.
3. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases / M. Bonnin [et al.] // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 102, №6. – P. 1133-1137.
4. Borges V.T. Eisenmenger syndrome in pregnancy / V.T. Borges, C.G. Magalhães, A.M. Martins // *Arq Bras Cardiol*. – 2008. – Vol. 90, № 5. – P. 39-40.
5. Cheek T.G. Maternal physiologic alteration during pregnancy / T.G. Cheek, B.B. Gutsche // *Shnider and Levinson's Anesthesia for Obstetrics* / eds.: S.C. Hugues, G. Levinson, M.A. Rosen. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. – P. 3-18.
6. Pulmonary arterial hypertension: Advances in pathophysiology and management / S. Chopra [et al.] // *Indian J Pharmacol*. – 2012. – Vol. 44, № 1. – P. 4-11.
7. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses / M. Cotrufo [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2002. – Vol. 99. – P. 35-40.
8. Fukumoto Y. Recent progress in the management of pulmonary hypertension / Y. Fukumoto, H. Shimokawa // *Circ J*. – 2011. – Vol. 75, № 8. – P. 1801-1810.
9. Primary pulmonary hypertension: Natural history and the importance of thrombosis / V. Fuster [et al.] // *Circulation*. – 1984. – Vol. 70. – P. 580-587.
10. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension / N. Galie [et al.] // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 353. – P. 2148-2157.
11. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / N. Galiè [et al.] // *Eur Heart J*. – 2009. – Vol. 30. – P. 2493-2537.
12. Favorable outcome of pregnancy with an elective use of epoprostenol and sildenafil in women with severe pulmonary hypertension / S. Goland [et al.] // *Cardiology*. – 2010. – Vol. 115, №3. – P. 205-208.
13. Favorable response of Eisenmenger syndrome to inhaled nitric oxide during pregnancy / T.M. Goodwin [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 1999. – Vol. 180, №1 (Pt 1). – P. 64-67.

14. Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension / B. He [et al.] // *Circ J.* – 2010. – Vol. 74, № 7. – P. 1458-1464.
15. Hsu C.H. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients / C.H. Hsu, M. Gomberg-Maitland, C. Glassner // *Int J Clin Pract.* – 2011. – Vol. 65 (Suppl. 172). – P. 6-14.
16. Huang S. Treatment of pulmonary arterial hypertension in pregnancy / S. Huang, Hermes DeSantis, R. Evelyn // *Am J Health Syst Pharm.* – 2007. – Vol. 64. – P. 1922-1926.
17. Ivy D.D. Prostacyclin in the intensive care setting / D.D. Ivy // *Pediatr Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 11, № 2 (Suppl.). – P. S41-S45.
18. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension / D.D. Ivy [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 51, № 2. – P. 161-169.
19. Kiely D.G. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach / D.G. Kiely, R. Condliffe, V. Webster // *BJOG.* – 2010. – Vol. 117. – P. 565-574.
20. Inhaled nitric oxide for primary pulmonary hypertension in pregnancy / G.K. Lam [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2001. – Vol. 98, № 5 (Pt 2). – P. 895-898.
21. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association / V.V. McLaughlin [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, № 17. – P. 1573-1619.
22. Eisenmenger's syndrome in a 27 week pregnancy – management with bosentan and sildenafil / V. Molelekwa [et al.] // *Ir Med J.* – 2005. – Vol. 98. – P. 87-88.
23. Monnery L. Primary pulmonary hypertension in pregnancy; a role for novel vasodilators / L. Monnery, J. Nanson, G. Charlton // *Br J Anaesth.* – 2001. – Vol. 87, № 2. – P. 295-298.
24. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension / D. Montani [et al.] // *Eur Heart J.* – 2010. – Vol. 31, № 15. – P. 1898-1907.
25. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach / D. Mukerjee [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 1088-1093.
26. Ng W.P. Successful maternal-foetal outcome using nitric oxide and sildenafil in pulmonary hypertension with atrial septal defect and HIV infection / W.P. Ng, W.L. Yip // *Singapore Med J.* – 2012. – Vol. 53, № 1. – P. 3-5.
27. Long-term therapy with inhaled iloprost in patients with pulmonary hypertension / H. Olschewski [et al.] // *Respir Med.* – 2010. – Vol. 104, № 5. – P. 731-740.
28. Pfizer. Pfizer stops clinical trials of Thelin and initiates voluntary product withdrawal in the interest of patient safety [press release]. – December 10, 2010.
29. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology / V. Regitz-Zagrosek [et al.] // *Eur Heart J.* – 2011. – Vol. 32, №24. – P. 3147-3197.
30. Inhaled nitric oxide therapy in pregnancy complicated by pulmonary hypertension / J.N. Robinson [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1999. – Vol. 180, № 4. – P. 1045-1046.
31. Rubin L.J. Primary pulmonary hypertension / L.J. Rubin // *Chest.* – 1993. – Vol. 104. – P. 236-250.
32. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study / L.J. Rubin [et al.] // *Chest.* – 2011. – Vol. 140, № 5. – P. 1274-1283.
33. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: Prognostic factors and survival / O. Sitbon [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 780-788.

34. Pregnancy and primary pulmonary hypertension: Successful outcome with epoprostenol therapy / R. Stewart [et al.] // Chest. – 2001. – Vol. 119. – P. 973-975.
35. Successful pregnancy in pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: a case report / M. Streit [et al.] // J Med Case Reports. – 2009. – Vol. 3. – P. 7255.
36. Stringham R. Pulmonary arterial hypertension: an update on diagnosis and treatment / R. Stringham, N.R. Shah // Am Fam Physician. – 2010. – Vol. 82, № 4. – P. 370-377.
37. Tonelli A.R. Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension / A.R. Tonelli, H. Alnuaimat, K. Mubarak // Respir Med. – 2010. – Vol. 104, № 4. – P. 481-496.
38. Weiss B.M. Pulmonary vascular disease and pregnancy: Current controversies, management strategies, and perspectives / B.M. Weiss, O.M. Hess // Eur Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 104-115.

PHARMACOTHERAPY OF PULMONARY HYPERTENSION DURING PREGNANCY AND POSTPARTUM PERIOD

E.A. Ushkalova, N.K. Runihina, I.M. Novikova

Pregnancy in women with pulmonary hypertension is associated with a high risk of poor outcomes and high maternal mortality rates, therefore contraindicated in this category of patients. Yet the world has accumulated some experience of pregnancy in women with pulmonary hypertension, who refused abortion, or in whom the disease was diagnosed in later stages of gestation. In this paper results of randomized and observational studies of the main and supportive pharmacotherapy in pulmonary hypertension are given, characteristics of modern drugs for the treatment of pulmonary hypertension and data on their safety during pregnancy are recommended, as well as expert opinion on drug therapy in pregnant women with pulmonary hypertension.

Key words: pulmonary hypertension, pregnancy, pharmacotherapy.

Ушкалова Е.А. – д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова.

E-mail: eushk@yandex.ru.