

ВОПРОСЫ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛС

А.Л.ВЕРТКИН, проф., О.Н.ТКАЧЕВА, проф., А.В.ВАСИЛЬЕВА, к.м.н., кафедра клинической фармакологии, МГМСУ

Артериальная гипертензия у беременных:

НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В настоящее время все более актуальной становится проблема артериальной гипертензии (АГ) у беременных — одной из основных причин материнской, фетальной и неонатальной смертности [1—3]. По данным ВОЗ, гипертензивный синдром встречается у 4—8% беременных, а его осложнения составляют 20—30% случаев в структуре материнской смертности. Среди них наиболее грозными для матери являются нарушение мозгового кровообращения, отслойка сетчатки, эклампсия, а для плода — внутриутробная гибель или задержка внутриутробного развития.

Сегодня нет единой точки зрения относительно цифр артериального давления (АД), при которых можно говорить об АГ у беременной. Но наиболее часто используются следующие характеристики — диастолическое АД (ДАД) > 90 мм рт.ст. при двух и более последовательных измерениях с интервалом > 4 часов или однократно зарегистрированное ДАД > 110 мм рт.ст. (ISSHP, 1986), или повышение систолического АД (САД) на 30 мм рт.ст. и/или ДАД на 15 мм рт.ст. по сравнению с исходными значениями при двух и более последовательных измерениях с интервалом > 4 часов (ACOG, 1990).

АГ — неоднородное понятие, которое объединяет различные клинко-патогенетические формы гипертензивных состояний у беременных. Современная ее классификация включает следующие варианты [4]:

- ♦ хроническая (существовавшая ранее) гипертензия — женщина страдала АГ до наступления беременности или АГ появилась в первые 20 недель беременности;
- ♦ преэклампсия-эклампсия — АГ и протеинурия ($\geq 0,3$ г/сут. или ++ в двух порциях мочи). Отеки больше не являются диагностическим критерием из-за низкой специфичности и высокой частоты (до 60% женщин при нормально протекающей беременности имеют отеки);
- ♦ преэклампсия, наложившаяся на хроническую гипертензию, — увеличение

АД выше обычного для больной с изменением степени протеинурии или дисфункцией органов-мишеней;

- ♦ гестационная гипертензия (ИСАГ после 20 недель);

- ♦ преходящая гипертензия беременных — нет преэклампсии ко времени родов и давление возвращается к норме к 12 неделям после родов (ретроспективный диагноз);

- ♦ хроническая гипертензия — подъем АД после родов сохраняется.

Чтобы оценить влияние АГ в период беременности на отдаленный прогноз, было выполнено ретроспективное эпидемиологическое исследование (О.Н.Ткачева и соавт., 2004) 405 историй болезни, которые были разделены на 2 группы: 1 — истории болезни 203 женщин в возрасте 40—50 лет, страдающих АГ; 2 — истории болезни 202 женщин того же возраста с нормотензией. Критерии не включения были сформулированы таким образом, чтобы минимизировать факторы

SUMMARY

At present the problem of pregnancy hypertension is getting more and more urgent. It is one of the main causes of maternal, foetal and neonatal mortality. In the article the authors cite a number of researches devoted to evaluation of effectiveness of the agents used in pregnancy hypertension. Despite the wide range of such agents, large-scale long-term controlled clinical trials are necessary before the drugs could be approved safe. In the course of trials the researchers can evaluate the direct affect of the preparation on women, on foetus, on the outcome of pregnancy, teratogenic and foetotoxic effects and long-term prognosis for the children health.

A.L. VERTKIN, professor, **O.N. TKACHEVA**, professor, **A.V. VASILEVA**, PhD in Medicine, the department of clinical pharmacology, Moscow State University of Medicine and Dentistry. **Hypertension in pregnant: unsolved problems and prospects.**

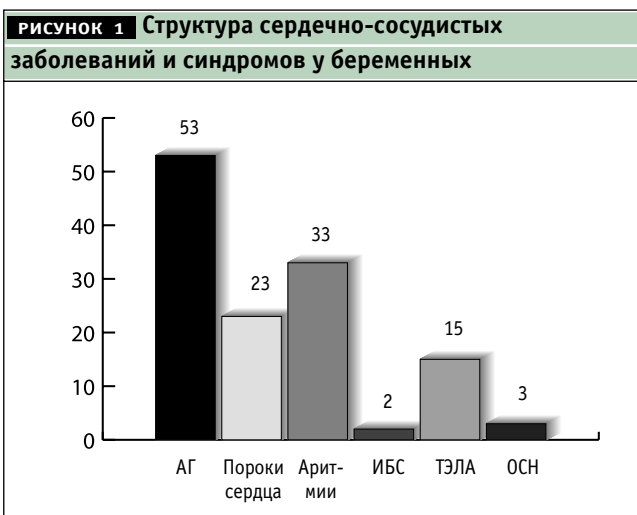
риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В исследование не включали пациенток с сахарным диабетом, ожирением (ИМТ > 30), тяжелой ЧМТ в анамнезе, курением, злоупотреблением алкоголем, наличием психического заболевания,

принимающих гормональные препараты, с гистерэктомией в анамнезе. В 1 группе в 56% в период беременности повышалось АД лишь в 3%, а частота рождения ребенка с низким весом (<2500 граммов) составила, соответственно, 21 и 4,5%.

При лечении беременных врачу приходится сразу лечить двух пациентов — мать и плод, а также учитывать влияние АГ на исход беременности. Несколько специфичны и цели лечения при



ТАБЛИЦА 1 Характеристика обследованных беременных		
Всего		260
Возраст		19–39 лет
Срок беременности	I триместр	11%
	II триместр	27%
	III триместр	62%
Количество беременностей:	Первая	48%
	Вторая	25%
	Третья	5%
	Четвертая и более	17%



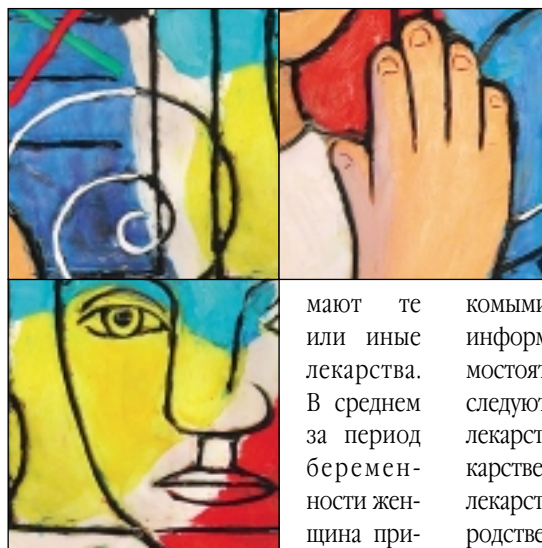
АГ беременных: пролонгирование беременности, снижение материнской и детской заболеваемости и смертности, улучшение отдаленного прогноза у матери и ребенка. Это, конечно, требует объединения усилий акушеров, кардиологов, клинических фармакологов, педиатров.

В ретроспективном исследовании мы проанализировали спектр гипотензивных препаратов, использованных при беременности у женщин с АГ в период гестации. Перечень назначаемых препаратов врачами женских консультаций оказался весьма велик: Дибазол — 28,6%, диуретики — 19,7%, Но-шпа — 16,9%, Магния сульфат — 16,9%, Раунатин — 6,5%, фитосборы — 6,4%, Клофелин — 3,2%, β -блокаторы — 3,2%. Мы попытались также оценить спектр лекарственных средств, которые применяла беременная без назначения врача. Через Интернет было проведено анкетирование с помощью опросника на популярных сайтах для беременных. По данным этого опроса, для снижения АД будущие мамы применяют Папазол (лидер опросника), Атенолол, Метопролол, клюкву, бруснику, вареную тыкву, мед, лимон (обязательно с минеральной водой), молочные продукты, пустырник, зеленый чай. Кроме того, используются магнелиевые ванночки для ног и электрическая сушка для обуви в шерстяном носке.

Как видно из данного перечисления, не все средства достаточно эффективны и даже безопасны. В этом плане уместно высказывание сотрудника Украинского Центра медицинской генетики И.Бари-

ляк: «...с помощью обычных лекарств — не ядов, не наркотиков, не вредных химических соединений — можно смоделировать любое уродство. Мы делали опыты на крысах, и единственное, чего не удалось достичь, — это появления циклопов. Но ведь то были крысы, а человек реагирует на лекарства гораздо тоньше».

Еще один важный аспект. До 45% беременных имеют заболевания внутренних органов и 60–80% — регулярно принима-



ют те или иные лекарства. В среднем за период беременности женщина принимает че-

тыре различных лекарственных препарата, не считая витаминов, минералов и биологически активных добавок.

Для оценки структуры сердечно-сосудистых заболеваний и синдромов у беременных было проведено исследование «Ангел» (А.Л.Верткин и соавт., 2004), в ходе которого были изучены архивы женских консультаций одного из Мос-

ковских округов, НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН Москвы за июль–сентябрь 2003 г. Всего было обследовано 260 беременных в возрасте 19–39 лет (табл. 1).

Исследование показало, что 2,1% беременных женщин с заболеванием сердечно-сосудистой системы (ССС) постоянно получали лекарственные средства, 31,1% — принимали их периодически. Перечень ЛС, принимаемых по поводу заболеваний ССС, включал: Но-

шпа — 22%, Трентал — 15%, Аспирин — 9,55%, Курантил — 7,1%, мочегонный сбор — 6%, Анаприлин — 3,1%, Глицин — 2,3%, Магния сульфат — 2,1%, Фуросемид — 1,3%.

Лечение было рекомендовано врачом в 63% случаев, зна-

комыми — в 13%, средствами массовой информации — в 15%, в аптеке — 4%, самостоятельно — 5%, 15% беременных не следуют назначенной врачом терапии лекарствами. Из них 7% не доверяют лекарственной терапии, 8% — принимают лекарства самостоятельно или по совету родственников и друзей.

Нас заинтересовала и та часть спектра лекарств, которые беременные принимают по совету провизора. Для этой цели был проведен опрос провизоров аптек Москвы (20 муниципальных аптек, 35 коммерческих и 29 аптечных киосков) с целью получения информации о том, какие рекомендации дают провизоры беременным по лечению АГ и гипертонического криза. Из 84 опрошенных

РИСУНОК 2 Динамика объема продаж метилдопы в таблетках (в денежном выражении) в РФ в 2000–2005 гг.

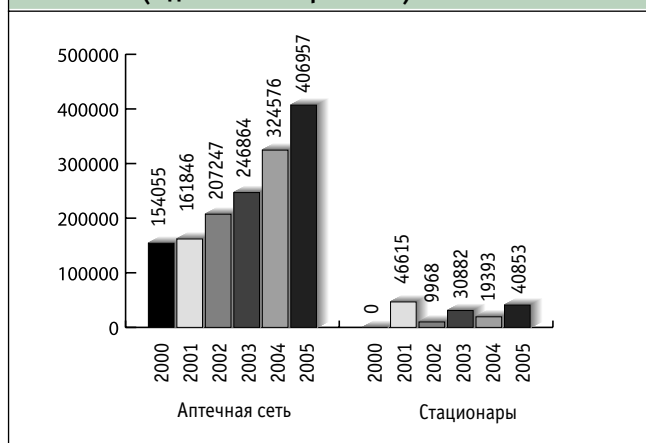
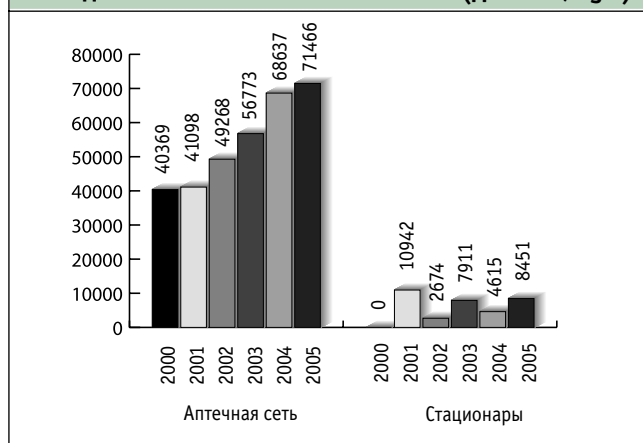


РИСУНОК 3 Динамика объема продаж упаковок метилдопы в таблетках по 250 мг №50 (Допегит, Egis)



провизоров в I триместре беременности отказались дать рекомендации 76 человек, во II триместре — 68 человек, а в III — 73 человека. Провизоры же, которые давали советы беременным, рекомендовали в первой половине беременности применять Но-шпу, Дибазол и Папаверин в таблетках, гипотензивный фитосбор, настойку пустырника. Во второй половине беременности среди рекомендованных препаратов были Но-шпа, Папаверин, магния в/м, Фуросемид или Гипотиазид (по 1 таб. 1–2 раза в нед.), Нифедипин (по 1 таб. 2–3 раза в день). В ответ на просьбу — рекомендовать препарат для купирования гипертонического криза были получены следующие результаты: Но-шпа в/м, Дибазол в/м, Папаверин в/м, магния в/в, в/м, Нифедипин, Метилдопа, Гипотиазид. Однако все провизоры советовали женщинам обращаться к врачу: «Вам необходимо обратиться к врачу, лекарственные средства в период беременности применять нельзя» — так звучали их советы.

Однако в исследовании «Ангел» не была затронута проблема неотложных состояний у беременных с АГ, с которыми сталкивается, прежде всего, врач скорой медицинской помощи (СМП). Эти состояния характеризуются острым началом, высоким риском развития жизнеугрожающих осложнений и имеют не менее, если не более непредсказуемые последствия для плода. В этой ситуации, когда необходима немедленная терапия, врачу СМП, в отличие от терапевта женской консультации, приходится одно-

временно решать две задачи: оказание непосредственно неотложной помощи и охрана беременной и ее будущего ребенка как от последствий заболевания, так и от последствий лечения. Если для решения первой задачи у врача существует какой-то алгоритм, то вторая (см. результаты исследования «Ангел»), вероятно, требует представления о доказательных исследованиях в соответствующих разделах медицины. Исходя из этого, врач СМП во многих ситуациях не решается использовать какие-либо лекарственные средства, ограничивается только транспортировкой пациентки в стационар либо повторяет назначения по принципу «не навреди». Этим, вероятно, объясняется отсутствие какой-либо статистики на СМП в отношении неотложных состояний у беременных с АГ. Страх перед применением лекарственных средств при беременности возникает из-за возможного тератогенного действия. Есть ли реальные основания для этих опасений? Конечно, есть. Вспомним историю с Талидомидом, который вызвал рождение нескольких тысяч детей с фокимелией. Именно поэтому основными принципами лекарственной терапии беременных является не только доказанная эффективность, но и доказанная безопасность [5].

В классификации лекарственных средств, применяемых при беременности, выделяют (FDA) следующие классы:

А — Исследования у беременных не выявили риска для плода.

В — У животных обнаружен риск для плода, но у людей не выявлен, либо в

эксперименте риск отсутствует, но у людей недостаточно исследований.

С — У животных выявлены побочные эффекты, но у людей недостаточно исследований. Ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода.

D — У людей доказан риск для плода, однако ожидаемая польза от его применения для будущей матери может превысить возможный риск для плода.

X — Опасное для плода средство, причем негативное воздействие этого лекарственного препарата на плод превышает потенциальную пользу для будущей матери.

В этой ситуации достижения кардиологии оказываются невостребованными в акушерстве. Нет адекватных, строго контролируемых исследований эффективности и безопасности лекарственных средств при беременности. Двойной слепой метод использовался лишь в 5 исследованиях, посвященных гипотензивным препаратам. Практически все исследования краткосрочные и не оценивающие влияния гипотензивной терапии во время беременности на отдаленный прогноз у матерей. В описании многих исследований не даны материалы о влиянии гипотензивной терапии на перинатальную летальность, преждевременные роды. Отсутствуют исследования по отдаленным эффектам гипотензивной терапии у детей (кроме 7,5-летнего наблюдения по Метилдопе). Но тем не менее спектр лекарственных препаратов, используемых в лечении АГ

РИСУНОК 4 Динамика МАУ у беременных с АГ

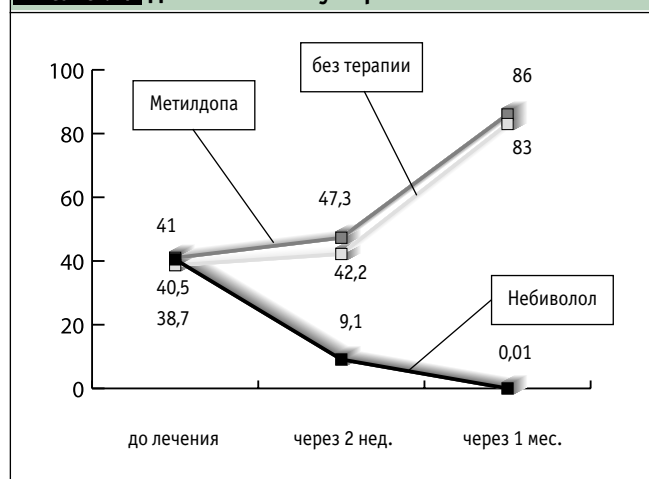
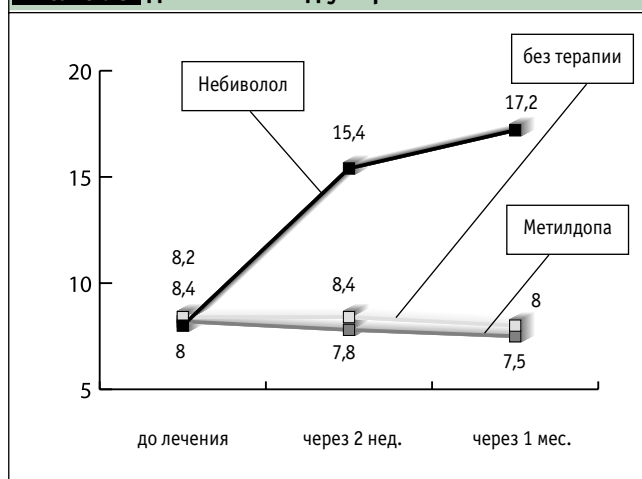


РИСУНОК 5 Динамика ЭЗВД у беременных с АГ



беременных, довольно широк и включает следующие группы препаратов: препараты центрального действия (Метилдопа, Клонидин), β -блокаторы, антагонисты кальция, миотропные спазмолитики, диуретики.

Остановимся подробнее на основных характеристиках некоторых препаратов. Метилдопе отдают предпочтение как средству первой очереди на основании докладов о стабильности маточно-плацентарного кровотока и гемодинамики плода и на основании 7,5-летнего наблюдения детей, не выявивших отсроченных неблагоприятных эффектов развития после лечения их матерей во время беременности. Доказано снижение перинатальной смертности, безопасность применения для матери и для плода [8]. Именно этим объясняется постоянно увеличивающийся рост продаж препарата (табл. 2). Можно с определенностью констатировать, что приведенные на рисунках 2 и 3 данные относятся только к выполнению рекомендаций, скорее всего терапевтами или акушерами женских консультаций (госпитальные закупки единичные), по лечению АГ беременных, т.к. в кардиологической практике Метилдопа не входит в список лекарственных средств для лечения АГ и поэтому уже не применяется. Безопасность β -блокаторов при беременности полностью не определена [6,7]. Они способны проникать через гемато-плацентарный барьер. При назначении кардиоселективных и некардиоселективных β -блокаторов у плода и новорожденного отмечены брадикардия,

гипотензия, гипогликемия и угнетение дыхания. Кроме того, в редких случаях при использовании Атенолола и Надолола отмечена задержка внутриутробного развития. Есть данные о снижении массы новорожденного и плаценты в связи с повышенным сопротивлением сосудов при назначении β -блокаторов в ранние сроки беременности. Во многих сообщениях указывается на успешное использование β -блокаторов при беременности. Положительными качествами этой группы препаратов являются: постепенное начало гипотензивного действия, снижение частоты протеинурии, стабилизация функции тромбоцитов, отсутствие влияния на ОЦК, отсутствие постуральной гипотензии. В инструкциях Фармакологического комитета страны сказано, что Атенолол и Метопролол можно применять с осторожностью, Тимолол и Пиндолол противопоказаны, Пропранолол, Ацebutолол и Небиволол применять возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.

Среди приведенных препаратов особым β -блокатором, имеющим ряд положительных фармакодинамических характеристик, является Небиволол. Для него характерным является наивысшая кардиоселективность, коррекция эндотелиальной дисфункции, мягкая вазодилатация и улучшение периферического кровотока, постепенное начало гипотензивного действия, отсутствие влияния на ОЦК, постуральной гипотензии, тератогенных и эмбриотоксических эффектов, возможность применения на

фоне полиорганной патологии, простота применения — 1 таблетка 1 раз в день, отсутствие синдрома отмены. Особо следует подчеркнуть влияние препарата на эндотелиальную функцию. Именно продукция эндотелиальных токсинов с последующим повреждением эндотелия лежит в основе развития гестоза и ведет к увеличению факторов вазоконстрикции и уменьшению выработки факторов вазодилатации, а следовательно, к повышению АД, фетоплацентарной недостаточности, уменьшению почечного кровотока.

Для изучения функции эндотелия и возможности его коррекции при АГ в период беременности было проведено наблюдательное исследование эффективности Небиволола и Метилдопы (О.Н.Ткачева и соавт., 2004). Было выделено несколько групп беременных с АГ: 23 — с хронической (ХАГ) и 27 — с гестационной (ГАГ). Все были разделены на 3 группы в соответствии с получаемой гипотензивной терапией: 1 группа — пациентки, которые получали Метилдопу (18 чел.), 2 группа — Небиволол (20 чел.), 3 группа — регулярную гипотензивную терапию не получали (12 чел.). АД у обследованных женщин не превышало 160/90 мм рт.ст. и не сопровождалось протеинурией. Во всех случаях для оценки эффективности проводилось сравнительное исследование эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и микроальбуминурии (МАУ) (рис. 4, 5). Через месяц от начала терапии Небивололом ни у одной из женщин не определялась МАУ, а ЭЗВД увеличилась почти в

2 раза, что свидетельствует о коррекции эндотелиальной дисфункции и нефропротекции. В то же время при использовании Метилдопы ЭЗВД имела тенденцию к уменьшению, а МАУ существенно увеличилась.

Клонидин не имеет преимуществ перед β -блокаторами. Наблюдались расстройства сна у детей, чьи матери получали во время беременности Клонидин. При использовании на ранних сроках беременности выявлена эмбриотоксичность. Опыт применения антагонистов кальция ограничен их назначением в основном III триместром беременности. Однако мультицентровое проспективное когортное исследование по применению этих препаратов в I триместре беременности не выявило тератогенности. Есть данные о том, что раннее назначение антагонистов кальция снижает частоту развития тяжелого гестоза и других осложнений у матери и плода [9].

Известно, что гестоз ассоциирован с уменьшением ОЦК. Из теоретических опасений диуретики обычно не назначают в первую очередь, т.к. дегидратация может ухудшить маточно-плацентарное

кровообращение. На фоне лечения могут развиваться электролитные нарушения, повышение уровня мочевой кислоты [10].

Гидролазин (Апрессин) имеет выраженное гипотензивное действие, но в настоящее время для плановой терапии не используется. При длительном применении может вызвать головную боль, тахикардию, задержку жидкости, волчаночно-подобный синдром.

Ингибиторы АПФ противопоказаны при беременности, т.к. их применение сопряжено с риском задержки внутриутробного развития плода, костными дисплазиями, маловодием, неонатальной почечной несостоятельностью, гибелью плода.

Хотя и нет данных, касающихся применения антагонистов рецепторов к ангиотензину II, их неблагоприятные эффекты, очевидно, будут сходными с таковыми у ингибиторов АПФ, поэтому стоит избегать назначения и этих препаратов. Таким образом, проблема лечения АГ у беременных далека от своего разрешения. Тем не менее лечить беременную с АГ по принципу «не навреди!», руковод-

ствоваться собственным опытом длительного применения старых и малоэффективных лекарственных средств, назначение любого нового лекарства, влияние которого на беременность не изучено, оставлять только на крайний случай паллиатив, лишенный всякой доказательности и современных принципов эффективного лечения. Безопасность лекарственных препаратов для применения у беременных женщин — своеобразная «презумпция виновности» клинической фармакологии. Для признания препарата безопасным нужны масштабные многолетние контролируемые исследования, позволяющие оценить непосредственное влияние на женщину, на плод, на исход беременности, наличие тератогенных и эмбриотоксических эффектов, а также отсроченного влияния на здоровье ребенка. Выполнение этих условий возможно только при объединении усилий акушеров, клинических фармакологов и кардиологов.



*Список использованной литературы
Вы можете запросить в редакции.*



"Клифар - ГОСРЕЕСТР"
справочная информационная система по зарегистрированным ЛС, БАД, позволяющая проводить поиск в базе данных более чем по 35 критериям, составлять отчеты на основе выборки.
Содержит типовые Клинико-фармакологические статьи, список МКБ. База данных Государственного реестра выдана в качестве стандарта информационного обмена в области регистрации, контроля качества и сертификации ЛС.

"Клифар - ГОСРЕЕСТР"
справочная информационная система по зарегистрированным ЛС, БАД, позволяющая проводить поиск в базе данных более чем по 35 критериям, составлять отчеты на основе выборки.
Содержит типовые Клинико-фармакологические статьи, список МКБ. База данных Государственного реестра выдана в качестве стандарта информационного обмена в области регистрации, контроля качества и сертификации ЛС.

"Клифар - ИМПОРТ"
система автоматизации документооборота фирмы, включает "Клифар - госреестр" с дополнительной возможностью создавать по утвержденной форме документы на вход/выход ЛС.



"Клифар - ИМПОРТ"
система автоматизации документооборота фирмы, включает "Клифар - госреестр" с дополнительной возможностью создавать по утвержденной форме документы на вход/выход ЛС.

**Информационное наполнение базы данных
"Государственный реестр лекарственных средств"**

В базе данных содержится информация по всем зарегистрированным и аннулированным отечественным и импортным готовым ЛС, субстанциям и вспомогательным веществам (более 20 000 регистрационных номеров, что составляет свыше 250 000 записей по упаковкам).

Включает:
ТН, лекарственная форма, дозировка, штрих-код, производитель и упаковщик, номер и дата регистрации, номер ФС или ИД, номер лицензии, номер регистрационного удостоверения, МНН, фармгруппа, код АТС, код ТН ВЭД, принадлежность к спискам ЖНВЛС, А и Б, зарегистрированная цена и т. д.

ИПС семейства "Клифар" можно приобрести по адресу:
107082, Москва, ул. Бакунинская, д. 71
Телефон: (095) 780-3425 / 3426 / 3427 Факс: (095) 780-3425
E-mail: sales@cliflar.ru <http://www.drugreg.ru>



П-КЛИФАР
ИНФОРМАЦИОННАЯ СИСТЕМА
В НАПРАВЛЕНИИ Р.С. ФАРМАКОЛОГИИ