

ДИНАМИКА ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ
РАССТРОЙСТВ И АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ,
РОДОВ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ЖЕНЩИН
В ПЕНЗЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Л.Ф. БАРТОШ, Е.С. ПАНИНА, Л.В. ФАТЕЕВА*

В статье представлена оценка динамики фармакоэпидемиологической ситуации у беременных с артериальной гипертензией в реальной клинической практике за период с 2005-2006 по 2009-2010 гг., анализ осложнений беременности, родов и перинатальных исходов в зависимости от вида гипотензивной терапии. Приведены некоторые статистические показатели акушерско-гинекологической помощи по данным территориального органа федеральной службы государственной статистики по Пензенской области и государственного учреждения здравоохранения Пензенской области «Пензенский областной медицинский информационно-аналитический центр».

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, фармакотерапия, роды, перинатальные исходы.

Артериальная гипертензия (АГ) у беременных занимает особое место среди актуальных вопросов современной медицины, являясь составной частью двух чрезвычайно остро стоящих медико-социальных проблем: АГ в целом и репродуктивного здоровья нации [12]. За последние 30 лет частота АГ в период гестации не имеет тенденции к снижению, а наоборот вышла на одно из ведущих мест среди причин *материнской смертности* (МС) и неблагоприятных перинатальных исходов [8,14]. С наличием АГ связано большое количество осложнений беременности и родов [9].

Ежегодно смерть 50 тысяч женщин бывает прямо или косвенно связана с медицинскими ошибками [6]. У беременных с эклампсией и тяжелым гестозом в 56% случаев встречается полипрагмазия, когда для лечения женщин применяется до 10 наименований гипотензивных препаратов [7,15]. Неэффективное лечение эклампсии во время беременности и родов приводит к тому, что у 18,4% родильниц сохраняется судорожная готовность и продолжают экламптические припадки, приводящие к смерти в послеродовом периоде. Более 80% смертельных исходов можно было избежать при условии своевременной диагностики возникшей патологии, адекватном лечении и выборе рациональной тактики родоразрешения [2].

Цель исследования – анализ антигипертензивной терапии, течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин в Пензенской области за период с 2005-2006 по 2009-2010 гг.

Материалы и методы исследования. Исследование включало анализ экспертных карт, заполненных на основании медицинской документации беременных, а также оценку некоторых статистических показателей акушерско-гинекологической помощи. Для анализа динамики фармакоэпидемиологической ситуации у беременных с АГ в реальной клинической практике за пять лет были отобраны 289 экспертных карт: 159 в 2005-2006 гг. и 130 в 2009-2010 гг. По данным медицинской документации проведен ретроспективный анализ осложнений беременности, родов и перинатальных исходов в зависимости от вида гипотензивной терапии. Первую группу составили 63 беременные с АГ, находящиеся на монотерапии метилдопой (допегитом), вторую группу – 86 беременных, получающих одновременно несколько *лекарственных средств* (ЛС) с целью снижения *артериального давления* (АД). Для оценки течения беременности, родов и перинатальных исходов проведен анализ динамики частоты гипертензивных расстройств, нарушений родовой деятельности, преждевременных родов, нормальных родов, аборт и показателей материнской, *перинатальной смертности* (ПС) за период с 2005 г. по 2010 г. по данным федеральной службы государственной статистики, территориального органа федеральной службы государственной статистики по Пензенской области и государственного учреждения здравоохранения Пензенской области «Пензенский областной медицинский информационно-аналитический центр». Также проведен сравнительный анализ региональных статистических показателей с данными по *Российской Федерации* (РФ) в целом [4,11,13].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета прикладных программ Statistica фирмы StatSoft Inc., США, версия 6.0. Достоверность различий оценивалась с помощью критерия χ^2 по Пирсону, χ^2 с поправкой Йетса,

двустороннего критерия Фишера. Критический уровень значимости (p) в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Лечение беременных, особенно «плодов, как пациентов», является мировой научно-клинической проблемой. Принципиально важным в отношении фармакотерапии АГ в период гестации является адекватное применение антигипертензивных препаратов, а именно назначение только рекомендованных ЛС строго по показаниям, использование их рациональных комбинаций и эффективных доз. Отсутствие защитных механизмов у эмбриона, а кроме того, и достаточных знаний, касающихся влияния того или иного *лекарственного препарата* (ЛП) на плод, требует при их назначении исходить из интересов не только матери, но и плода. Однако, фармакоэпидемиологические исследования, проведенные в России, показали, что тактика лечения беременных с повышенным уровнем АД не соответствует современным рекомендациям [1,5,10], потому необходим мониторинг фармакотерапии АГ, который позволит выявить существующие на уровне регионов или отдельных лечебно-профилактических учреждений проблемы, связанные с нерациональным применением ЛС, и разработать основные пути их решения.

По данным медицинской документации (табл. 1) в Пензенской области наметились положительные тенденции в отношении фармакотерапии беременных с АГ. В 2009-2010 гг. врачи достоверно чаще стали назначать метилдопу (42,9 против 20,1%, $p<0,0001$) и β -адреноблокаторы (БАБ) (6,8 против 2,7%, $p=0,0068$), относящиеся к препаратам первой и второй линии лечения беременных с повышенным уровнем АД.

Таблица 1

Динамика спектра антигипертензивных лекарственных средств, используемых у беременных в клинической практике

Фармакологическая группа, МНН лекарственных препаратов	2005 - 2006 гг. N=159 n=487	%	2009 - 2010 гг. N=130 n=266	%	P
Метилдопа	98	20,1	114	42,9	<0,0001
БМКК	37	7,6	21	7,9	0,8838
Нифедипин	12	2,5	21	7,9	0,0005
Верапамил	25	5,1	0	0	0,0004
БАБ	13	2,7	18	6,8	0,0068
Бисопролол	0	0	12	4,5	<0,0001
Метопролол	2	0,4	0	0	0,7597
Пропранолол	9	1,8	3	1,1	0,6528
Атенолол	2	0,4	0	0	0,7597
Диуретики	3	0,6	4	1,5	0,4145
Спиронолактон	3	0,6	3	1,1	0,7442
Фуросемид	0	0	1	0,4	0,7587
иАПФ	1	0,2	0	0	0,7587
Каптоприл	1	0,2	0	0	0,7587
Препараты других групп	335	68,8	112	42,1	<0,0001
Клофелин	42	8,6	5	1,9	0,0005
Андипал	5	1	0	0	0,2346
Дибазол	64	13,1	6	2,3	<0,0001
Но-шпа	19	3,9	3	1,1	0,0531
Папаверин	94	19,3	13	4,9	<0,0001
Папазол	6	1,2	0	0	0,1649
Сульфат магния	105	21,6	85	32	0,0017

Примечание: МНН – международное непатентованное название, БМКК – блокаторы медленных кальцевых каналов; БАБ – β -адреноблокаторы; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; N – количество экспертных карт, n – количество назначаемых лекарственных препаратов по данным экспертных карт; p – χ^2 по Пирсону

Среди *блокаторов медленных кальцевых каналов* (БМКК) врачи в 2009-2010 гг. стали отдавать предпочтение рекомендованному регламентирующими документами нифедипину (7,9 против 2,5%, $p=0,0005$), частота использования которого статистически значимо увеличилась по сравнению с 2005-2006 гг. В отношении диуретиков за период с 2005-2006 по 2009-2010 гг. не произошло существенной динамики. В 2009-2010 гг. значительно уменьшился процент применения препаратов других групп (42,1 против 68,8%, $p<0,0001$), а назначение строго противопоказанных в период гестации *ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента* (иАПФ) в 2009-2010 гг. не встретилось ни в одном из анализируемых медицинских документов. Таким образом, доля применения рекомендованных регламентирующими документами антигипертензивных препаратов в период гестации в 2009-2010 гг. возросла на 27,6% по сравнению с 2005-2006 гг.

Изучение приверженности врачей по дозам метилдопы (табл. 2), являющейся препаратом выбора у беременных с АГ, показало, что большинство клиницистов в 2005-2006 гг. (41,2%) назначали данное ЛС лишь в средних терапевтических дозах (750 мг).

Таблица 2

* Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Пензенский институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Россия, ул. Стодова д. 8 А, г. Пенза

Динамика приверженности врачей по дозам препарата метилдопы

Доза метилдопы/ мг	2005 - 2006 гг. N=159 n=97	%	2009 - 2010 гг. N=130 n=111	%	p
250	4	4,1	0	0	0,0457
500	24	24,7	8	7,2	0,0010
750	40	41,2	26	23,4	0,0059
1000	15	15,5	32	28,8	0,0215
1500	6	6,2	14	12,6	0,1826
2000	8	8,2	30	27	0,0009
4000	0	0	1	0,9	1,0

Примечание: N – количество экспертных карт, n – количество назначений метилдопы, p – χ^2 по Пирсону

В 2009-2010 гг. увеличилась доля врачей, использующая метилдопу в дозах 1000 мг (28,8 против 15,5%, $p=0,0215$) и 2000 мг (27 против 8,2%, $p=0,0009$), а число клиницистов, применяющих данное ЛС в дозах 500 мг и 750 мг, достоверно уменьшилось. В 2009-2010 гг. ни в одном из анализируемых медицинских документов не встретилось назначение метилдопы в дозе 250 мг.

Помимо структуры гипотензивных лекарственных средств, назначаемых беременным, большую обеспокоенность вызывает их количество. Несмотря на то, что в 2009-2010 гг., по сравнению с 2005-2006 гг., у беременных с АГ врачи стали чаще использовать монотерапию (39,2 против 12,6%, $p<0,0001$), процент назначения одновременно нескольких ЛС (от 2 до 7) остался достаточно высоким (60,8%) (рис. 1).

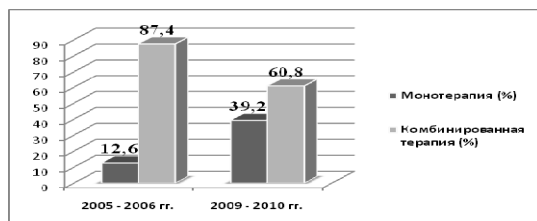


Рис. 1. Динамика использования монотерапии и комбинации лекарственных средств с целью снижения артериального давления у беременных в клинической практике

Большинство врачей как в 2005-2006 гг., так и в 2009-2010 гг. используют комбинацию из двух-трех препаратов. В 2009-2010 гг. одновременное назначение шести и семи ЛС с целью снижения АД у беременных не встречалось, тогда как в 2005-2006 гг. составило 8,6% и 2,2% соответственно (рис. 2).

При этом, комбинации антигипертензивных ЛП составляют лишь 3,5% в 2005-2006 гг. и 6,3% в 2009-2010 гг., в остальных случаях (96,4% и 93,7% соответственно) врачи используют комбинации препаратов, не являющихся собственно антигипертензивными, либо их сочетание с гипотензивными ЛС (рис. 3).

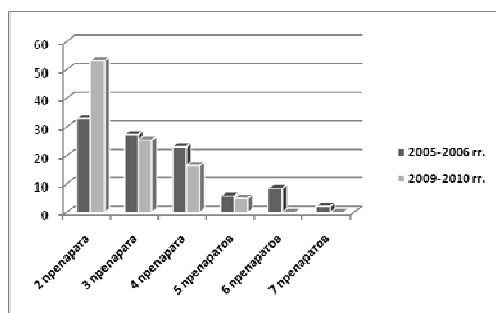


Рис. 2. Динамика количества лекарственных препаратов, назначаемых одновременно беременным с целью снижения артериального давления

До настоящего времени польза лекарственной терапии для матери и плода не определена, и целесообразность лечения АГ у беременных остается одним из наиболее дискуссионных вопросов в современном акушерстве [3]. Важно оценивать последствия неадекватного назначения антигипертензивных препаратов для репродуктивного здоровья матери и ее будущего ребенка.

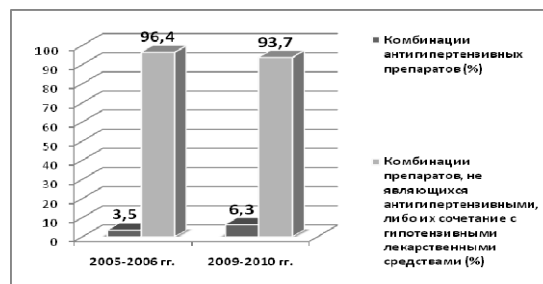


Рис. 3. Динамика назначений комбинаций лекарственных средств с целью снижения артериального давления у беременных в клинической практике

Результаты исследования (табл. 3) показали, что осложнения течения беременности, родов и состояния плода/новорожденного наблюдались как в группе беременных, получающих метилдопу (допегит), так и в группе пациенток, находящихся на приеме нескольких ЛП, назначенных с целью снижения АД.

Таблица 3

Осложнения беременности, родов и перинатальные исходы в зависимости от вида антигипертензивной терапии в период беременности

Характер осложнений	Монотерапия метил- дой (допегитом)		Комбинация гипотензивных ЛП		p
	N=63 n=87	%	N=86 n=192	%	
Течение беременности					
Нарушение МПК	3	3,4	7	3,6	1,0
Хроническая ФПН	7	8,0	15	7,8	0,8629
Течение родов					
Несвоевременное излитие около- плодных вод	16	18,4	16	8,3	0,0146
Нарушения родовой деятельности	10	11,5	22	11,5	0,9930
Преждевременные роды	0	0	8	4,2	0,0480
Кровотечение в послеродовом периоде	0	0	2	1,0	1,0
Перинатальные исходы					
Внутриутробная гипоксия, ас- фиксия в родах	14	16,1	27	14,1	0,6574
ВЗРП	9	10,3	18	9,4	0,9719
Недоношенность	1	1,1	8	4,2	0,2816
Гипотрофия	8	9,2	12	6,3	0,5268
Морфофункциональная незре- лость	5	5,7	7	3,6	0,6292
Нарушения церебрального стату- са новорожденного	10	11,5	35	18,2	0,1565
Респираторные нарушения у новорожденных	4	4,6	15	7,8	0,4440

Примечания: ЛП – лекарственный препарат, МПК – маточно-плацентарный кровоток, ФПН – фето-плацентарная недостаточность, ВЗРП – внутриутробная задержка развития плода, N – количество экспертных карт, n – количество осложнений; p – χ^2 по Пирсону

Однако прием беременными одновременно нескольких препаратов ассоциировался с большим числом осложнений, среди которых достоверно чаще встречались преждевременные роды (4,2 против 0%, $p=0,0480$). У беременных, получающих метилдопу (допегит), по сравнению с пациентками, находящимися на приеме нескольких ЛС, из осложнений течения родов чаще возникало раннее и родовое излитие околоплодных вод (18,4 против 8,3%, $p=0,0146$). Среди других осложнений статистически значимых различий между группами не было.

Тенденции в отношении ведения беременных с АГ согласуются с динамикой репродуктивного здоровья женщин и перинатальными исходами, которые отражают уровень акушерско-гинекологической помощи и демографическую ситуацию в целом (табл. 4).

По данным федеральной службы государственной статистики, территориального органа федеральной службы государственной статистики по Пензенской области и государственного учреждения здравоохранения Пензенской области «Пензенский областной медицинский информационно-аналитический центр» отмечается положительная динамика в отношении материнской и перинатальной смертности. В 2010 г. по сравнению с 2005 г. показатель МС снизился на 1,4 (на 100 000 родившихся детей) и на протяжении этого времени, за исключением 2007 г. был в 2,5 раза ниже, чем в целом по РФ. Но, несмотря на некоторую положительную динамику, в течение пяти лет равномерного уменьшения данного показателя на территории Пензенской об-

ласти не происходило: в 2007 г. МС резко возросла по сравнению с предыдущими годами и превысила таковой показатель в целом по России, в 2009 г. в не было зафиксировано ни одного смертельного исхода, а в 2010 г. показатель МС вернулся к уровню 2008 г. С 2006 г. по 2009 г. наблюдается снижение перинатальной смертности в Пензенской области, однако в целом данный показатель превышает таковой по РФ за исключением 2009 г.

Таблица 4

Сравнительная характеристика динамики некоторых показателей акушерско-гинекологической помощи в Пензенской области и Российской Федерации

Показатели	2005		2006		2007		2008		2009		2010	
	РФ	ПО	РФ	ПО	РФ	ПО	РФ	ПО	РФ	ПО	РФ	ПО
МС (на 100 000 родившихся детей)	25,4	8,5	23,8	8,2	21,9	22,3	20,9	7,1	22,0	0	16,7	7,1
ПС (на 1000 родившихся живыми и мертвыми)	10,17	11,02	9,57	11,08	9,07	10,11	8,30	8,81	7,81	7,49	7,41	7,48
Отеки, протеинурия и АГ, осложнившие роды (%)	22,4	25,3	21,5	25,8	20,8	17,0	19,4	14,6	19,1	14,0	19,0	15,3
Нарушения родовой деятельности (%)	12,3	11,9	12,3	15,1	11,4	14,5	11,0	12,8	11,7	12,1	11,3	13,2
Нормальные роды (%)	33,7	35,1	34,9	36,3	36,5	36,4	36,6	36,2	37,5	36,3	-	-
Преждевременные роды (%)	3,3	3,3	3,3	3,1	3,3	3,1	3,3	3,0	3,9	2,9	3,7	2,6
Аборты (%)	4,0	3,8	4,2	3,8	4,4	3,6	4,2	3,8	4,1	-	3,9	3,9

Примечания: РФ – Российская Федерация, ПО – Пензенская область, МС – материнская смертность, ПС – перинатальная смертность, АГ – артериальная гипертензия

Доля нормальных родов в Пензенской области в 2009 г. по сравнению с 2005 г., увеличилась на 1,2%, но составила лишь 36,3% от общего числа родов. С 2006 г. отмечается снижение частоты нарушений родовой деятельности, однако в целом число данных осложнений выше, чем по РФ, а в 2010 г. наметилась тенденция к увеличению данного показателя. Та же динамика прослеживается и в отношении отеков, протеинурии и АГ, осложнивших течение родов, вместе с тем частота данных осложнений с 2008 г. по 2010 г. ниже, чем в целом по России. Устойчивая положительная динамика отмечается лишь в отношении частоты преждевременных родов – за пять лет показатель снизился на 0,7%. Несмотря на то, что частота абортов в Пензенской области за 2005-2010 гг. не превышает таковую по РФ, положительной динамики в отношении данного показателя не отмечается, наоборот, с 2008 г. наблюдается тенденция к его увеличению.

Выводы:

1. В целом в Пензенской области отмечается положительная динамика фармакоэпидемиологической ситуации антигипертензивной терапии у беременных. Несмотря на это, в регионе существует ряд проблем в отношении лечения гипертензивных расстройств в период гестации и связанных с этим осложнений течения беременности, родов и неблагоприятных перинатальных исходов. А именно: почти половина клиницистов продолжает использовать в своей практике лекарственные средства, не относящиеся к группе антигипертензивных препаратов, большинство врачей для коррекции артериального давления у беременных используют одновременно более двух лекарственных средств, причем более 90% из них представлены комбинациями препаратов, не являющихся собственно антигипертензивными, либо их сочетанием с гипотензивными средствами.

2. Прием одновременно нескольких препаратов с целью снижения артериального давления в период беременности ассоциируется с большим числом осложнений, среди которых достоверно чаще встречаются преждевременные роды, являющиеся основной неблагоприятных перинатальных исходов – недоношенности, гипотрофии, а также увеличения риска перинатальных потерь, осложнений со стороны нервной и дыхательной систем новорожденного/ребенка.

3. В Пензенской области на протяжении пяти лет остаются высокими показатели, отражающие нарушения репродуктивного здоровья женщин. Перинатальная смертность и нарушения родовой деятельности превышают соответствующие показатели по России. Доля нормальных родов составляет лишь треть от общего числа родов. В 2010 г. наметилась тенденция к увеличению частоты абортов, нарушений родовой деятельности, отеков, про-

теинурии и гипертензивных расстройств.

Литература

1. Анализ структуры антигипертензивной терапии у беременных, назначаемой врачами первичного звена в реальной практике / Л.Ф. Бартош [и др.] // Первый приволжский кардиологический форум. Материалы форума.– Пенза, 2007.– С. 20–21.
2. Профилактика материнской смертности: мониторинг при беременности и в родах / Н.В. Башмакова [и др.] // Акушерство и гинекология.– 2011.– №2.– С. 86–92.
3. Гурьева, В.М. Критерии артериальной гипертензии с позиции акушера / В.М. Гурьева, В.А. Петрухин, Н.Ф. Башакин, Ю.Б. Котов // Российский вестник акушера-гинеколога.– 2010.– №1.– С. 59–63.
4. Здравоохранение в Пензенской области. Федеральная служба государственной статистики территориальный орган федеральной службы государственной статистики по Пензенской области (Пензастат). Статистический сборник.– Пенза.– 2011.– С. 69.
5. Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России / Р.Г. Оганов [и др.]– М.: РашинПродакшн, 2007.– 136 с.
6. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия / В.Е. Радзинский.– М.: StatusPraesens, 2011.– 688 с.
7. Радзинский, В.Е. Полипрагмазия при лечении беременных женщин / В.Е. Радзинский, Г.Ф. Тотчиев // Фарматека.– 2011.– № 13– С. 10–11.
8. Эклампсия в современном акушерстве / Г.М. Савельева [и др.] // Акушерство и гинекология.– 2010.– №6.– С. 4–9.
9. Фармакотерапия и анализ течения беременности и перинатальных исходов у женщин с артериальной гипертензией / Р.И. Стрюк [и др.] // Кардиология.– 2009.– №12.– С. 29–32.
10. Результаты Российского многоцентрового эпидемиологического исследования «Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России «Диалог II» / Г.Т. Сухих [и др.] // Артериальная гипертензия.– 2010.– Т.16.– №1.– С. 45–51.
11. Территориальный орган федеральной службы государственной статистики по Пензенской области [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pnz.gks.ru/default.aspx> (дата обращения: 23.04.2012).
12. Доклад Рабочей группы Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по высокому артериальному давлению при беременности / О.Н. Ткачева [и др.] // Артериальная гипертензия.– 2008.– Т.14.– №1.– С. 7–21.
13. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat/rosstatsite/main/> (дата обращения: 23.04.2012).
14. Фролова, О.Г. Региональные аспекты перинатальной смертности / О.Г. Фролова, В.В. Гудимова, Г.Е. Саламадина, А.Н. Юсупова // Акушерство и гинекология.– 2010.– №5.– С. 84–87.
15. Miguil, M. Eclampsia study of 342 causes / M. Miguil, A. Chekairy // Hypertension in pregnancy.– 2008.– Vol. 27.– P.103–111.

THE DYNAMIC OF PHARMACOTHERAPY OF HYPERTENSIVE DISORDERS AND ANALYSIS OF COURSE OF PREGNANCY, LABOR AND PERINATAL OUTCOMES IN PREGNANT WOMEN IN PENZA REGION

L.F. BARTOSH, E.S. PANINA, L.V. FATEEVA

Penza State Institute for Medical Postgraduate Education, Russia, Penza, Stasova street 8 A

The assessment of dynamics of pharmacoepidemiological situation in pregnant women with hypertension in clinical practice in 2005-2006 and 2009-2010 years, analysis of complications of pregnancy, labor and perinatal outcomes were shown in this article. The some statistic rates of obstetric-gynecologic helping, to date of territorial authority of Penza Federal Statistics Service and Penza government agency of health service «Penza medical information-analytic center» were shown.

Key words: hypertension, pregnancy, pharmacotherapy, labor, perinatal outcomes.