

В. Р. Николаевский, Д. А. Климец

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МАЛЫХ ДОЗ МЕТОПРОЛОЛА И
МЕТИЛДОПЫ ПРИ РАННЕЙ МОНОТЕРАПИИ ЛЕГКОЙ ФОРМЫ**

ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ

*Научные руководители: канд. мед. наук, доц. Е. Н. Кириллова,
д-р мед. наук, проф. Л. М. Лобанок*

*Кафедра акушерства и гинекологии, кафедра нормальной физиологии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

Резюме. В статье представлены результаты исследовательской работы, направленной на установление эффективности применения малых доз метопролола и метилдопы в первые недели гестации, а также в послеродовом периоде. Установлен уровень влияния терапии тем или иным препаратом на динамику изменения основных показателей состояния плода и беременной, новорожденного и родильницы.

Ключевые слова: метопролол, метилдопа, сравнительная эффективность, артериальная гипертензия, беременные и родильницы.

Resume. The article presents the results of research aimed at establishing the effectiveness of the use of metoprolol and methyldopa small doses in gynecological practice in the first weeks of gestation and also in the postpartum period. The level of drug therapy influence on the dynamics of changes in the main indicators of the fetus and the pregnant, newborn and puerperal conditions was established.

Keywords: metoprolol, methyldopa, comparative efficacy, hypertension, pregnant and puerperas.

Актуальность. Впервые в Республике Беларусь были изучены эффекты монотерапии легкой формы хронической артериальной гипертензии (ХАГ) малыми дозами метопролола и метилдопы на ранних сроках гестационного периода и в послеродовом периоде.

Цель: раскрыть достоверность значимой разницы в эффектах ранней антигипертензивной монотерапии метопрололом и метилдопой.

Задачи:

1. Провести ретроспективный анализ «Индивидуальных карт беременных и родильниц», «Историй родов», «Историй развития новорожденных», а также данных кабинета медицинской статистики, предоставленных филиалом «Родильный дом» УЗ «Кобринская центральная районная больница».

2. Произвести статистическую обработку материала, интерпретировать полученные данные.

3. Сделать вывод об эффективности применения малых доз метопролола и метилдопы в гестационный период.

Материал и методы. Работа включала исследование материалов медицинской документации, а также анализ данных кабинета медицинской статистики УЗ «Кобринская центральная районная больница» филиал «Родильный дом». Выполнялась статистическая обработка материала. На основе полученных данных изучалась зависимость показателей состояния беременных и родильниц, плодов и новорожденных от терапии метопрололом или метилдопой. Объем исследования составил 40 случаев родов за период 2014-2016 гг.

При анализе документации все женщины, имевшие в анамнезе ХАГ, были разделены нами на 2 группы: в первую вошли пациентки, проходившие монотерапию на всем протяжении гестации метопрололом ($n = 22$), во вторую – принимавшие метилдопу также в качестве монотерапии ($n = 18$).

Степень повышения артериального давления при ХАГ устанавливалась в соответствии с Клиническим протоколом диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением у беременных [1].

Критерии включения: диагностированная легкая форма ХАГ I и II стадии длительностью от 3 до 8 лет; монотерапия метопрололом или метилдопой, начатая с момента постановки на учет в женскую консультацию; одноплодная беременность; возраст 25-35 лет, ИМТ = 18,5 – 24,9.

Критерии исключения: состояния, при которых применение исследуемых лекарственных средств (ЛС) противопоказано; диагностированные иные формы гипертензии беременных, в т. ч. осложненные сопутствующими заболеваниями; отказ от применения препаратов; несоблюдение режима дозирования; комбинированная терапия, монотерапия препаратами других групп; возраст < 25 и > 35 лет, ИМТ < 18,5 и > 24,9; отмена курса монотерапии при ее неэффективности.

В первый месяц гестации начальная суточная доза для метопролола – 50 мг, для метилдопы – 500 мг. При недостижении среднего артериального давления (САД) целевого значения 95 мм рт. ст. по истечению первого месяца терапии - метопролол – 100 мг в сутки, метилдопа – 1000 мг в сутки.

Критериями сравнения эффективности препаратов выступали данные о состоянии беременных (динамика САД, уровня микроальбуминурии (МАУ) и уровня креатинина в крови, субъективные данные, частота побочных эффектов), состоянии плода (непрямая кардиотокография (КТГ), доплерометрическая оценка маточно-плацентарного и фето-плацентарного кровотока, частота задержки развития плода (ЗРП) в анамнезе), состоянии новорожденного (средние оценки по шкале Апгар, средний вес при рождении), течении беременности (материалы кабинета медицинской статистики о частоте осложнений гестации, проведенных преждевременных родов, операций, проведенных методом кесарева сечения), течении послеродового периода (динамика САД в первые 3 недели после родов, субъективное состояние пациенток).

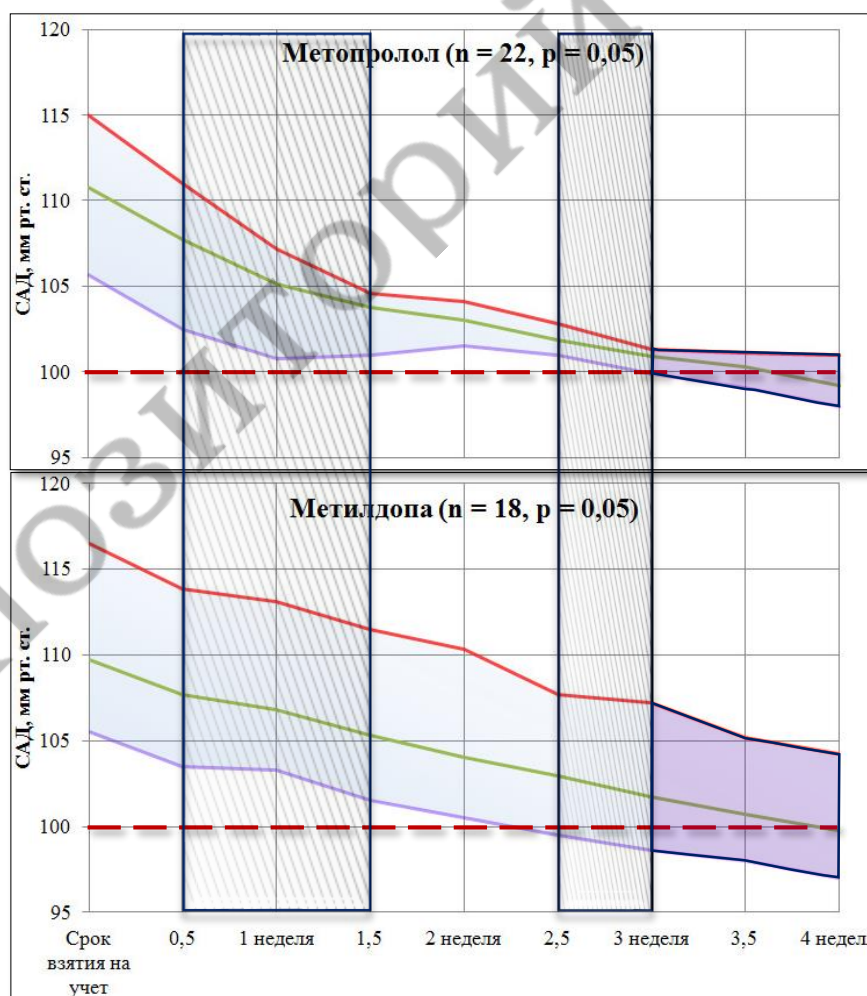
Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета StatSoft® STATISTICA 10.0. Полученные в ходе измерений значения САД беременных - основного параметра сравнения обеих групп - заносились в таблицы. Произведен статистический анализ 1-й и 2-й группы в отдельности, соответствие их между собой, а также проверена достоверность результатов исследования, установлены ошибки и уровень влияния терапии тем или иным препаратом на динамику САД. Результативные учетные признаки - значения САД в обеих группах, факторный – влияние используемых препаратов на данный учетный признак.

Результаты и их обсуждение. Как показали вычисления, существуют статистически значимые различия в динамике САД между группами, наблюдающиеся к концу первой₍₁₋₂₎ - начале второй недели₍₂₋₁₎, а также в начале 3-й недели₍₃₋₁₎ ($P_{1-2,2-1,3-1} = 0,0302, 0,0146, 0,0397 < 0,05$) (рисунок 1). Степень влияния препарата на динамику описывает η^2 . Как видно, наибольшее статистически значимое влияние ЛС в описанные промежутки времени $\eta^2_{1-2,2-1,3-1} = 0,1177, 0,1471, 0,1067$.

Параметр	1 нед		2 нед		3 нед		4 нед	
	1-я половина	2-я половина	1-я половина	2-я половина	1-я половина	2-я половина	1-я половина	2-я половина
$D_{\text{вн.гр.}}$	5,18	3,13	0,82	0,46	0,26	0,13	0,24	0,87
$D_{\text{вн.гр.}}$	8,29	8,07	7,40	7,44	5,03	6,51	3,62	3,64
P	0,9956	0,0302	0,0146	0,1073	0,0397	0,1236	0,3725	0,3378
F	3,1121	5,0715	6,5559	2,7202	4,5386	2,4801	0,8145	0,9427
$SS_{\text{в/г}}$	259,596	203,041	143,105	135,157	90,8493	113,259	66,4649	78,5052
$SS_{\text{м/г}}$	0,0002	27,0982	24,6891	9,7466	10,8507	7,3919	1,4246	1,9476
$MS_{\text{в/г}}$	6,56831	5,34319	3,76592	3,58308	2,39077	2,98051	1,74908	2,06593
$MS_{\text{м/г}}$	0,00021	27,0982	24,6891	9,74660	10,8508	7,39187	1,42462	1,94757
η^2	7,7043	0,1177	0,1471	0,0672	0,1067	0,0613	0,0210	0,0242

Рисунок 1 – Дисперсионный анализ 1-й и 2-й групп, начиная с первой недели приема препаратов (N = 40, df = 1, p = 0,05)

На рисунке 2 конечный вид преобразованной динамики: сверху диаграмма для первой группы, снизу – для второй.



— Минимальное значение САД — Максимальное значение САД — Среднее значение САД

Рисунок 2 – Динамика изменения САД в 1-й и 2-й группах

Построенные нами диаграммы позволяют наглядно увидеть различия между группами, отмечающиеся, как было указано выше, к концу первой - началу второй недели, а также в начале 3-й недели приема препарата. Графики иллюстрируют также тот факт, что к концу месяца в первой группе наблюдается статистически значимая меньшая вариабельность значений САД, чем во второй.

Данные подчеркивают, что, используя минимальные дозы ЛС, специалисты не во всех случаях смогли добиться значений САД < 100 мм рт. ст., а уровень САД ≤ 95 мм рт. ст. достигнут не был. Поэтому во всех случаях после месяца терапии были постепенно повышены дозы препаратов и уровень САД установился в рамках 80-95 мм рт. ст..

Показателями состояния почек мы приняли уровни микроальбуминурии (0,033-0,1 г/л) и сывороточного креатинина (90-100 мкмоль/л) на момент постановки на учет и на момент родов (таблица 1). Видно, что метопролол снизил частоту МАУ у пациенток.

Таблица 1. Динамика частоты микроальбуминурии

Группа	На момент постановки на учет (МАУ)	На дату родов (МАУ)
Метопролол	7 (31,8%)	3 (↓ на 57,1%)
Метилдопа	5 (27,8%)	9 (↑ на 80%)

При постановке на учет диагностированы пороговые значения креатинина в сыворотке крови от 90 до 100 мкмоль/дл в 1-й группе у 2-х (9,1%) пациенток, во 2-й - у одной (5,6%) (таблица 2).

Таблица 2. Динамика частоты креатининемии

Группа	На момент постановки на учет	На дату родов
Метопролол	2 (9,1%)	0
Метилдопа	1 (5,6%)	1

Снижение уровня МАУ и креатинина в первой группе на момент родов позволяет предположить о более успешном восстановлении перфузии паренхимы почек, чем в группе, проходившей терапию метилдопой.

Статистически значимые различия в частоте побочных неблагоприятных реакций указывают на более легкую переносимость метопролола.

При анализе данных КТГ определено, что статистически значимых различий в группах по частоте развития гипоксии плода выявлено не было, как и в частоте ЗРП.

Каких-либо осложнений, предположительно связанных с действием препаратов, во время родов не наблюдалось.

Отмечено по 1-му случаю преждевременных родов, запоздалых не было. Средний вес новорожденных и средние оценки по шкале Апгар сопоставимы в обеих группах (в первой группе - $3310 \pm 96,34$ г (средняя оценка по шкале Апгар - 8,2); во второй – $3220 \pm 81,28$ г (средняя оценка по шкале Апгар – 8,0). Во всех случаях резкого, бесконтрольного подъема АД после родов выявлено не было.

Выводы:

1 Динамика изменения САД при сопоставимых его начальных значениях позволяет предположить о более низкой гипотензивной эффективности метилдопы.

2 Получены доказательства более значительного нефропротективного действия метопролола.

3 Частота развития побочных неблагоприятных реакций на фоне лечения метилдопой оказалась выше возникающих при использовании метопролола.

4 Статистически значимых различий в группах по частоте развития гипоксии плода выявлено не было, как и в частоте генеза ЗРП, в средних оценках по шкале Апгар и в среднем весе новорожденных.

5 Какого-либо существенного влияния препаратов на течение послеродового периода выявлено не было.

V. R. Nikolaevski, D. A. Klimec

EFFECTIVENESS OF METOPROLOL AND METHYLDOPA LOW DOSES MONOTHERAPY IN EARLY MONOTHERAPY OF MILD CHRONIC HYPERTENSION IN PREGNANCY AND POSTPARTUM

Tutors: docent E. N. Kirillova,

professor L. M. Lobanok,

*Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Normal Physiology
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Клинический протокол диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением Приложение № 1 к Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь 30.12.2014 г. № 117.