

УДК 618

Николаевский В.Р., Климец Д.А., Кириллова Е.Н., Лобанок Л.М.

АКТУАЛЬНОСТЬ ВЫБОРА МЕТОПРОЛОЛА И МЕТИЛДОПЫ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Белорусский государственный медицинский университет

Аннотация: в данной статье представлены результаты научной работы, проводимой на базе УЗ «Кобринская центральная районная больница» и направленной на установление различий в клинической эффективности монотерапии хронической артериальной гипертензии у беременных и родильниц метопрололом и метилдопой.

Ключевые слова: метопролола тартрат, метопролол, безопасность, метилдопа, допегит, эффективность, хроническая артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые патологии, статистический анализ данных, доказательная медицина.

UDC 618

Nikolaevski V.R., Klimec D.A., Kirillova E.N., Lobanok L.M.

RELEVANCE OF CHOICE BETWEEN METOPROLOL AND METHYLDOPA IN OBSTETRIC PRACTICE

Belarusian State Medical University

Abstract: This article presents the results of the scientific work carried out on the basis of Kobrin Central District Hospital and aimed at establishing the differences in the clinical efficacy of monotherapy chronic hypertension in pregnant and postpartum women with metoprolol and methyldopa.

Keywords: metoprolol tartrate, metoprolol, security, methyldopa, dopegit, efficiency, chronic hypertension, cardiovascular disease, statistical data analysis, evidence-based medicine.

Актуальность. Проблема терапии артериальной гипертензии (АГ) в акушерской практике до сих пор стоит на повестке дня. Несмотря на значительное число научных публикаций, в настоящее время отсутствуют четкие критерии дифференциальной диагностики различных клинических форм АГ у беременных, существуют разные взгляды на тактику терапии пациенток с данной патологией, нет единых подходов к формулировке диагноза. В реальной клинической практике данное обстоятельство создает недостаточную скоординированность и преемственность в работе врачей,

принимающих непосредственное участие в ведении беременных и родильниц с диагностированной АГ.

В настоящее время, когда популяризация фармкомпаниями новых лекарственных средств порой берет верх над опытом и истинной целесообразностью использования препаратов, среди врачей, сталкивающихся с ведением беременных с хронической АГ (ХАГ), часто встает вопрос: какой из лекарственных средств (ЛС) более предпочтителен при ведении беременных с данной патологией?

Выбор Допегита (Egis, активное вещество - метилдопа) и Метопролола (Лекфарм, активное вещество - метопролол) в нашей работе обусловлен наибольшей частотой их использования среди персонала «Кобринской ЦРБ» филиала «Родильный дом», в котором проходило исследование.

Некоторые работы доказали более низкую эффективность метилдопы при снижении АД в лечении ХАГ, чем у метопролола, и обосновали кардио-, а также нефропротективное действие метопролола, которых не обозначилось у метилдопы [1]. Вместе с тем, появляются исследования, предлагающие ограничить использование метопролола в первый триместр беременности из-за риска задержки развития плода (ЗРП), развития гипоплазии плаценты и даже формирования пороков развития плода [2-5]. Вероятность таких осложнений при правильном использовании метилдопы с первого триместра гестации сведена к минимуму, что доказано экспериментально.

Таким образом, мы посчитали важным углубить исследования в данном направлении, опираясь на проведенный нами ранее анализ эффективности метопролола тартрата при терапии АГ у беременных [5].

Цель: на основании полученных данных, характеризующих состояние беременных (динамики среднего АД (САД), уровня микроальбуминурии (МАУ), уровня креатинина в крови, субъективных данных, побочных эффектов ЛС), плода (кардиотокографии (КТГ)), данные об имевшейся ЗРП в анамнезе), а также течения послеродового периода (динамика САД) установить, какой из препаратов является более эффективным при терапии ХАГ у беременных и родильниц.

Материалы и методы. Исследование проводилось на основе анализа данных «Индивидуальных карт беременных и родильниц», «Историй родов» и «Историй развития новорожденных», предоставленных УЗ «Кобринская ЦРБ» филиалом «Родильный дом», а также материалов кабинета медицинской статистики данного учреждения. 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 2015-2016 гг. При анализе документации, все женщины, имевшие в анамнезе ХАГ, были разделены нами на 2 группы: в первую вошли пациентки, проходившие

монотерапию АГ на всем протяжении беременности метопрололом, во вторую – принимавшие метилдопу также в качестве монотерапии.

Полученные результаты. После подробного анализа полученных данных, выявлено, что эффекты терапии метопрололом и метилдопой имеют некоторые различия.

Динамика снижения САД. Полученные в ходе измерений значения САД беременных заносились в таблицы. Произведен статистический анализ первой и второй 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. Результативными учетными признаками выступали значения САД в обеих группах, факторным – влияние используемых препаратов на данный учетный признак.

Вычислив значение эксцесса в обеих группах, мы определили, что распределение близкое к нормальному. Исходя из этого, при обработке данных использовались параметрические методы математической статистики. Таблицы 1 и 2 описывают статистический анализ выборок на основе t-критерия Стьюдента, а таблица 3 - проверку достоверности полученных значений и связь факторного признака с динамикой САД (с применением F-критерия Фишера). На всех этапах статистического анализа критический уровень значимости (p) принимался равным 0,05. Динамику изменения САД у беременных обеих групп в течение первого месяца терапии можно отметить на рисунках 1-3.

Таблица 1 - Статистическое описание динамики САД в 1-й группе на протяжении первого месяца терапии метопрололом ($n=22$, $p=0,05$)

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
$M \pm m$	110,80±	107,70±	105,15±	103,74±	103,04±	101,87±	100,90±	100,32±
m	0,50	0,39	0,26	0,19	0,15	0,11	0,08	0,11
M_0	109,00	110,00	106,40	104,50	103,00	102,00	101,00	100,00
Me	111,40	108,10	105,70	104,00	103,00	101,85	101,00	100,40
Am	9,32	8,50	6,40	3,60	2,60	1,80	1,40	2,00
Lim	105,68±11	102,50±11	100,80±10	101,00±10	101,50±10	101,00±10	99,90	99,10
	5	1	7,2	4,6	4,1	2,8	-101,3	-101,1
σ	2,28	1,77	1,20	0,89	0,68	0,51	0,36	0,49
Cv	2,06	1,64	1,14	0,86	0,66	0,50	0,36	0,49
Δ	0,024	0,019	0,013	0,009	0,007	0,005	0,004	0,005
M_{100}	0,95	0,74	0,50	0,37	0,28	0,21	0,15	0,20
m	0,0116	0,0092	0,0063	0,0043	0,0034	0,0024	0,0019	0,0024
θ	0,95	0,74	0,50	0,37	0,28	0,21	0,15	0,20

Таблица 2 - Статистическое описание динамики САД во 2-й группе на протяжении первого месяца терапии метилдопой (n=18, p=0,05)

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
M±m	109,69±0,77	107,70±0,70	106,80±0,69	105,32±0,66	104,03±0,66	102,92±0,55	101,76±0,62	100,70±0,46
Mo	105,50	105,50	107,00	104,50	102,90	102,50	101,50	100,50
Me	109,4	107,94	106,6	104,5	103,15	102,5	101,5	100,5
Δm	11,00	10,34	9,80	10,00	9,80	8,20	8,60	7,20
Lim	105,50 -116,5	103,50 -113,8	103,30 -113,1	101,50 -111,5	100,50 -110,3	99,50 -107,7	98,60 -107,2	98,00 -105,2
σ	3,19	2,88	2,85	2,72	2,73	2,25	2,55	1,90
Cv	2,91	2,67	2,67	2,58	2,62	2,19	2,51	1,89
Δ	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02
M _{ср}	1,47	1,33	1,32	1,26	1,26	1,04	1,18	0,88
m	0,0190	0,0143	0,0142	0,0139	0,0139	0,0116	0,0128	0,0095
θ	1,47	1,33	1,32	1,26	1,26	1,04	1,18	0,88

Для выявления достоверности полученных результатов был проведен однофакторный дисперсионный анализ выборок, в котором была выдвинута нулевая гипотеза: «метопролол и метилдопа не оказывают влияния на САД, средние значения САД в группах равны между собой». Для этого определены числовые значения внутригрупповой дисперсии $D_{вн.гр}$ (в таблице 3 голубая строка – 1-я группа, зеленая – 2-я группа исследования), уровня значимости P (точного критерия Фишера), критерия Фишера F , внутригрупповой вариации $SS_{в/г}$, межгрупповой вариации $SS_{м/г}$, среднего квадрата внутригрупповой вариации $MS_{в/г}$, среднего квадрата межгрупповой вариации $MS_{м/г}$, числа степеней свободы df , значение корреляционного отношения η^2 .

Таблица 3 - Дисперсионный анализ двух групп, начиная с первой недели приема препаратов (N = 40, df = 1, p = 0,05)

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
$D_{вн.гр}$	5,18	3,13	0,82	0,46	0,26	0,13	0,24	0,87
$D_{м/г}$	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
$SS_{в/г}$	259,596	203,041	143,105	135,157	90,8493	113,259	66,4649	78,5052
$SS_{м/г}$	0,0002	27,0982	24,6891	9,7466	10,8507	7,3919	1,4246	1,9476
$MS_{в/г}$	6,56831	5,34319	3,76592	3,58308	2,39077	2,98051	1,74908	2,06593
$MS_{м/г}$	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

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) ($P_{1-2,2-1,3-1} = 0,0302, 0,0146, 0,0397 < 0,05$). Статистическая проверка гипотезы о равенстве средних с использованием таблицы, содержащей критические значения F, подчеркивают опровержение нулевой гипотезы (при $df = 1$ и $p = 0,05$ $F_{1-2,2-1,3-1} = 5,0715, 6,5559, 4,5386 > 3,841$). Степень влияния препарата на динамику описывает η^2 . Как видно, наибольшее статистически значимое влияние ЛС в описанные промежутки времени $\eta^2_{1-2,2-1,3-1} = 0,1177, 0,1471, 0,1067$. Вывод: нулевая гипотеза опровергается.

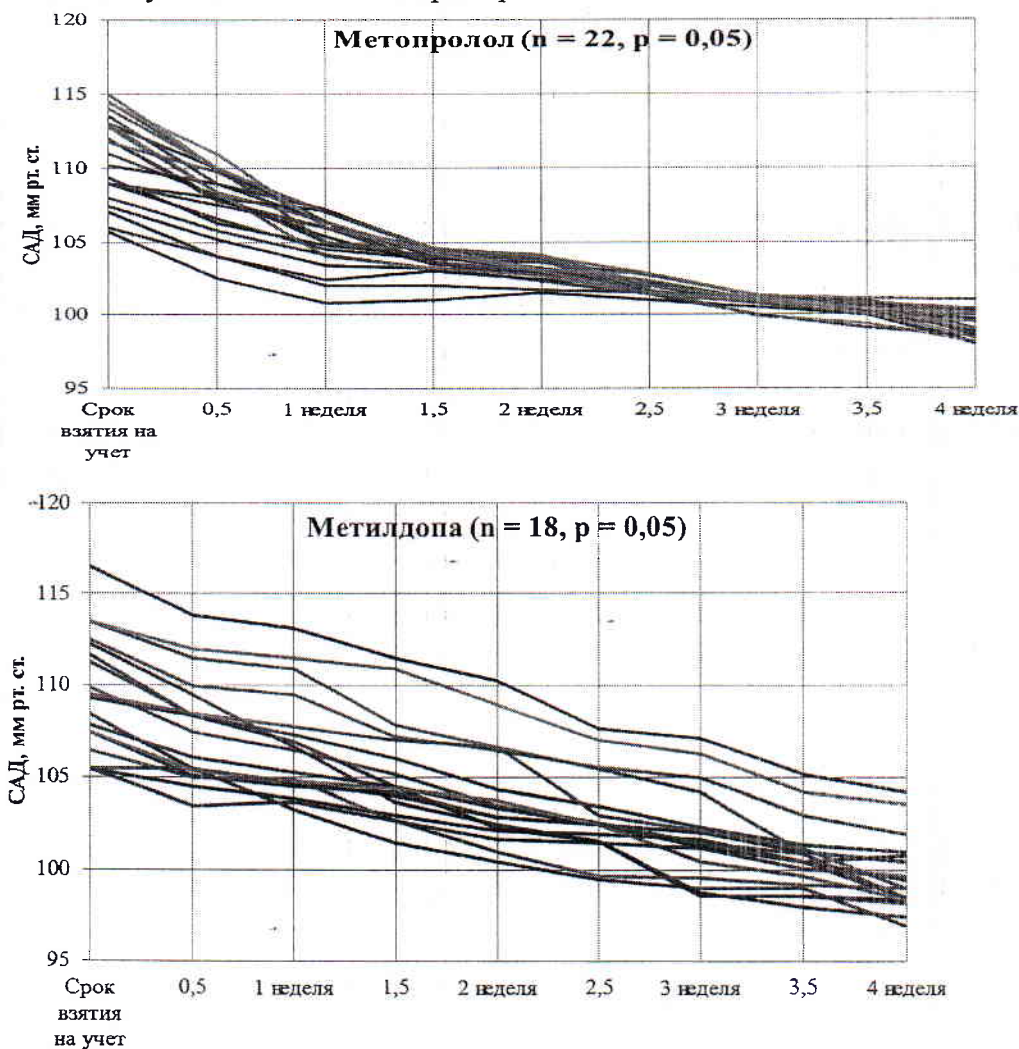
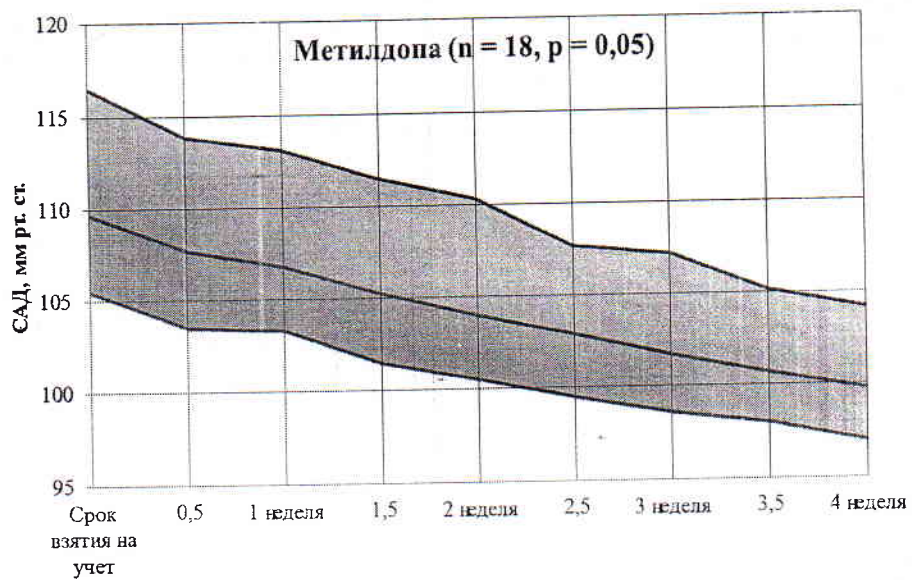
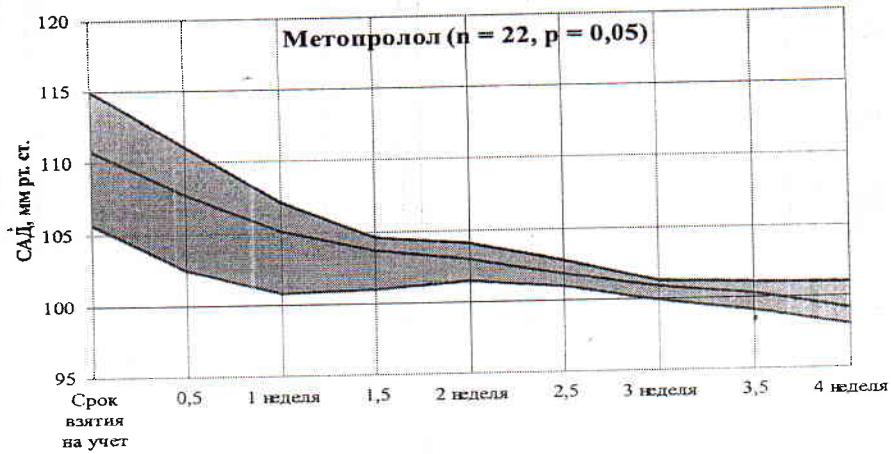


Рисунок 1 - Динамика изменения САД в первой группе (верхний график) и во второй (нижний график), учтены все случаи



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

Рисунок 2 - Динамика изменения САД в первой группе (верхний график) и во второй (нижний график)

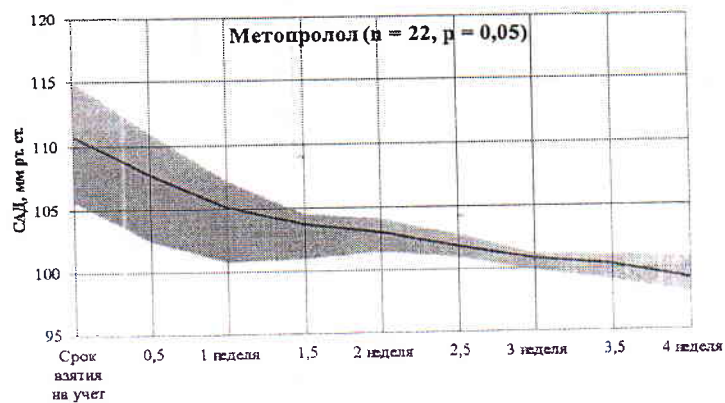


Рисунок 3 - Динамика изменения САД в первой группе (верхний график) и во второй (нижний график)

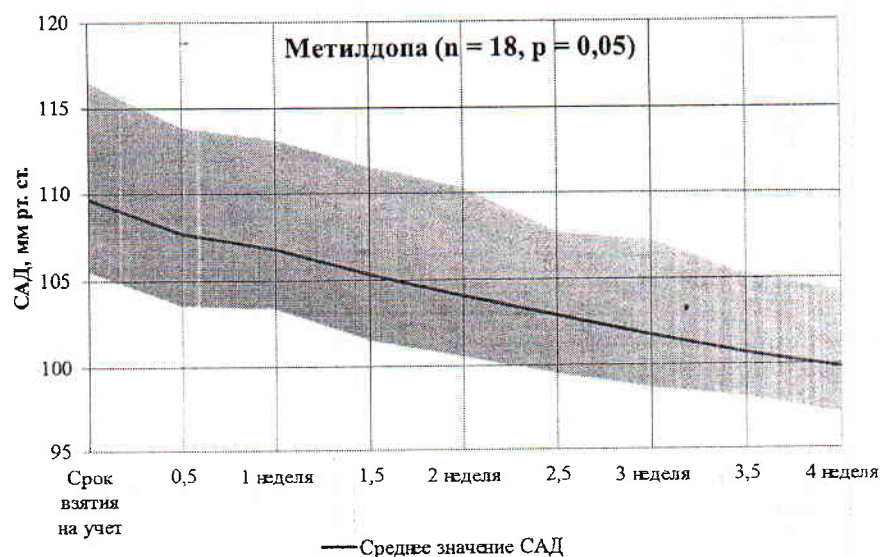


Рисунок 3 - Динамика изменения САД в первой группе (верхний график) и во второй (нижний график)

В клинической практике определилось мнение, что более резкое снижение АД в начале терапии на ранних сроках гестации и максимальное удержание его уровня на нормальных или близких к нормальным значениям позволяет предупредить развитие осложнений ХАГ в дальнейшем.

Микроальбуминурия (МАУ). Метопролол снизил частоту МАУ у пациенток (7 случаев при поступлении на учет в женскую консультацию, 3 – на дату родов), в ходе терапии метилдопой повышенные значения данного показателя участились (с 5 случаев при поступлении до 9 – на дату родов), что может судить о ренопротективном действии данного ЛС, отсутствующее у метилдопы.

Креатинин. Небольшое повышение сывороточного креатинина до верхней границы физиологической нормы было обнаружено при постановке на учет не у всех пациенток с МАУ. Снижение уровня креатинина в первой группе на момент родов связано с восстановлением перфузии паренхимы почек вследствие снижения общего периферического сосудистого сопротивления, отсутствие снижения его уровня во второй группе подтверждает тот факт, что метилдопа не обладает ренопротективным действием.

Жалобы и побочные эффекты. Переносимость в группах лечения метопрололом и метилдопой была удовлетворительной. Но статистически значимые различия в частоте побочных неблагоприятных реакций (18,18% в первой группе, 55,55% - во второй) указывают на более легкую переносимость метопролола. Результаты КТГ, данные об имевшейся ЗРП. При анализе данных КТГ, мы определили, что статистически значимых различий в группах по частоте развития гипоксии плода выявлено не было, как и в частоте развития ЗРП.

Течение послеродового периода. Отмечено, что каких-либо осложнений, предположительно связанных с действием препаратов, во время родов не наблюдалось. Во всех случаях резкого, неконтролируемого подъема АД после родов выявлено не было.

Выводы. а) терапия ХАГ метопрололом и метилдопой имеет существенные различия во влиянии на динамику САД, что в некоторых случаях является решающим в течении гестации; б) терапия ХАГ при сопоставимых начальных значениях САД метопрололом и метилдопой указала на более низкую эффективность последней; в) выявлено ренопротективное действие метопролола, отсутствующее у метилдопы; г) частота развития побочных неблагоприятных реакций на фоне лечения метилдопой оказалась существенно выше, чем возникающих на фоне терапии метопрололомом; д) статистически значимых различий в группах по частоте развития гипоксии плода выявлено не было, как и в частоте развития ЗРП, в средних оценках по шкале Апгар и в среднем весе новорожденных; е) каких либо существенных различий в течении послеродового периода выявлено не было.

Список литературы

1. Каскаева Д. С., Костина В. В. Выбор антигипертензивных препаратов у беременных женщин с эссенциальной гипертензией // Сибирское медицинское обозрение. 2011. №3 С.70-74.
2. F. Rosa, personal communication, FDA, 1993.
3. New-onset ventricular tachycardia during pregnancy / Brodsky M, Doria R, Allen B, et al. // Am Heart J 1992; 123: P. 933-41.
4. Maternal antihypertensive therapy with beta-blockers associated with poor outcome in very-low birthweight infants / Kaaja R, Hiilesmaa V, Holma K, et al. // Int J Gynecol Obstet 1992;38: P. 195-9.
5. Лобанок Л. М., Изучение эффективности β -адреноблокатора метопролола тартрата при терапии артериальной гипертензии у беременных / Л. М. Лобанок, Р. В. Николаевский, В. Р. Николаевский, Д. А. Климец // Молодой ученый. 2016. №9. С. 390-393.

© Николаевский В.Р., Климец Д.А., Кириллова Е.Н., Лобанок Л.М., 2017