

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. В. Трохимчуком

УДК 614.274:618.3 – 6 (477)

## ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СКЛАДОВОЇ ЛІКУВАННЯ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ

© Н. М. Максимович<sup>1</sup>, О. М. Заліська<sup>1</sup>, К. Л. Косяченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup>Київський медичний університет УАНМ

**Резюме:** досліджено фармацевтичні аспекти протоколів лікування вагітних на прикладі прееклампсії та анемії. Узагальнено дані доказової медицини про препарати для лікування і профілактики прееклампсії та анемії. Проведено АВС-аналіз призначень лікарських засобів для лікування вагітних у стаціонарі.

**Ключові слова:** прееклампсія, анемія у вагітних, доказова медицина, антигіпертензивні лікарські засоби.

**Вступ.** Рациональне застосування лікарських засобів (ЛЗ) у період вагітності є важливою проблемою і водночас залишається однією з найменш вивчених. Статистичні дані за 2012 рік свідчать, що причинами смертності серед породіль є: акушерські кровотечі (27 %), екстрагенітальна патологія (24 %), прееклампсія (13 %) і тромбоемболія (11 %) [5, 6]. Прееклампсія – це гіпертензія, що виникла після 20 тижнів вагітності у поєднанні з протеїнурією [4].

За даними ВООЗ, на артеріальну гіпертензію (АГ) припадає 20–33 % випадків у структурі материнської смертності [1]. Негативний вплив АГ на плід пов'язаний із затримкою внутрішньоутробного розвитку, недоношеністю і ризиком перинатальної смерті [2].

Мета нашого дослідження – аналіз фармацевтичної складової протоколів медичної допомоги вагітним із АГ, з акцентуванням уваги на лікуванні прееклампсії та узагальненням даних доказової медицини про ефективність препаратів при захворюваннях у вагітних.

**Методи дослідження.** Використано методи інформаційного пошуку, порівняння та АВС-аналізу. Об'єктами дослідження обрано 112 історій хвороб та листів призначень вагітних (за 6 міс. 2012 року на базі Стрийського міжрайонного пологового будинку Львівської області).

**Результати й обговорення.** АГ у вагітних встановлено на основі повторної реєстрації підвищення рівня артеріального тиску (АТ) (систоличний АТ 140 мм рт.ст. і/або діастолічний АТ 90 мм рт.ст.) і має відмінну класифікацію: 1 ступінь – легкий, рівні АТ 140–159/90–109 мм рт.ст., II ступінь важкий – АТ вище 160/110 мм рт.ст. [2].

Проведено аналіз схем лікування АГ у вагітних, які регламентуються нормативними документами: наказ МОЗ від 31.12.2004 № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерсь-

кої та гінекологічної допомоги»; рекомендації з ведення АГ Європейського товариства гіпертензії і Європейського кардіологічного товариства (ESC/ESH, 2007); рекомендації з ведення кардіоваскулярних хворих під час вагітності (ESC, 2011); наказ МОЗ від 24.05.2012 № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії».

Відповідно до цих документів для лікування АГ під час вагітності застосовують: центральні  $\alpha$ -адреноагоністи – (метилдофа, клонідин);  $\beta$ -адреноблокатори (піндолол, окспренол, атенолол, метопролол, лабеталол); антагоністи кальцію (ніфедипін, верапаміл); міотропні вазодилатори (гідралазин, нітропрусид натрію); діуретики (гідрохлортіазид, фуросемід) – використовують лише при набряку легень чи ниркової недостатності;  $\alpha$ -адреноблокатори (празозин); заспокійливі (магнію сульфат). Категорично протипоказані інгібітори АПФ та БРА II.

Наказ МОЗ від 31.12.2004 № 676 розроблений на засадах доказової медицини, у ньому чітко поряд з діагностичними, медичними заходами вказані препарати, їх належність до категорії FDA, з поданням доз, частоти прийому для базисної терапії і для швидкого зниження АТ. Позитивно, що є дані щодо їх максимальної добової дози. Прееклампсія/еклампсія (Шифр МКХ–10: O13–O15) класифікується залежно від ступеня тяжкості з врахуванням рівнів АТ та протеїнурії. Отже, у наказі наведено схеми лікування залежно від діагнозу, чітко вказані лікарські засоби з дозуванням та частотою застосування.

На наступному етапі ми вивчали з використанням АВС-аналізу асортимент ЛЗ за даними медичних карт і листів призначень лікування вагітних у стаціонарі. Розглянуто 112 історій хво-

роб: 47 пацієнок були з першою вагітністю, 65 – з повторною, причому були госпіталізовані у II триместрі – 40 %, у III триместрі – 60 % вагітних.

За даними таблиці 1 прееклампсію встановлено майже у 40 % госпіталізованих вагітних, а у 17 % – анемію. Проведено АВС-аналіз витрат на призначувані ЛЗ. Оскільки більшість ЛЗ хворі змушені купувати за власні кошти, використовували роздрібну ціну, яка є в аптеці, станом на 01.12.2013 р.

Встановлено, що асортимент ЛЗ, які призначали вагітним, налічує 71 найменування за торговими назвами. Визначено, що групу А сформували 16 ЛЗ (22,5 % призначень), на які було витрачено 80 % коштів, у групу В увійшло 20 ЛЗ (28,2 %) і, відповідно, витрачено 15 % коштів, а в групі С виявилося 35 ЛЗ (49,3 %) – 5 % коштів. Детальний аналіз асортименту ЛЗ, які увійшли до групи А подано в таблиці 2.

Як свідчать дані таблиці 2, у групу А увійшли ЛЗ, включені у протокол для лікування АГ – це допегіт та ізоптин, ЛЗ для лікування невиношування – седативні засоби: персен, токолітичні засоби – магне-В<sub>6</sub>, спазмолітики – но-шпа, вібур-

кол, бета-адреноміметики – гініпрал [3, 4]. Отже, у стаціонарі призначають ЛЗ, які включені у протоколи лікування вагітних.

Найбільші витрати при лікуванні прееклампсії були на препарати: магне-В<sub>6</sub>, тівортін, хофітол. За частотою призначень у стаціонарі препарати: магне-В<sub>6</sub>, йодомарин, но-шпа.

Нашим завданням було проаналізувати дані доказової медицини про препарати для лікування ускладнень у вагітних. Ми провели інформаційний пошук у базі Кокрана станом на 01.01.2014 року, використовували ключові слова «pre-eclampsia, eclampsia». Виявлено 92 систематичні огляди про результати застосування препаратів при прееклампсії і проаналізовано ці огляди.

За даними G. J. Hofmeyr (2010 р.), препарати кальцію можуть знизити ризик прееклампсії і запобігти передчасним пологам. Систематичний огляд 13 рандомізованих клінічних досліджень (РКД) за участю 15730 жінок, показав, що приймання препаратів кальцію під час вагітності є безпечним і економічно доступним препаратом для зниження ризику прееклампсії у жінок, які мають підвищений ризик її розвитку. Зазначимо, що у

**Таблиця 1.** Характеристика захворювань у вагітних, які лікувались у стаціонарі

Діагнози	Кількість пацієнок	Питома вага у %
Загроза передчасних пологів (ЗПП)	33	29,5
ЗПП + відшарування нормально розташованої плаценти	17	15,2
Прееклампсія	43	38,4
Анемія	19	16,9
Всього	112	100,0

**Таблиця 2.** Ранжований ряд ЛЗ за витратами, які найчастіше призначали при прееклампсії

Код АТХ	Назва	Лікарська форма	Сумарна вартість (грн)	Кількість призначень	Питома вага у %
A11EC	Магне В <sub>6</sub>	таблетки	5619,19	67	59,8
C01E	Тівортін	розчин д/перор.	2572,90	7	6,3
A05AX10	Хофітол	таблетки	1697,76	26	23,2
B05BA01	Тівортін	розчин для інфузій	1398,25	7	6,3
C05CA03	Флебодія	таблетки	1328,20	14	12,5
G03DA04	Лютеїна	таблетки	1315,83	15	13,4
A11AA03	Елевіт	таблетки	1166,90	33	29,5
G02CA05	Гініпрал	таблетки	1087,52	27	24,1
N05CM50	Персен	таблетки	986,23	13	11,6
G04BX50	Канефрон	таблетки	863,36	11	9,8
A03AD02	Но-шпа	таблетки	828,75	51	45,5
R05X	Вібуркол	супозиторії	751,72	12	10,7
C02AB01	Допегіт	таблетки	618,11	21	18,7
A16AX10	Актовегін	Розчин	611,10	4	3,5
N03CA	Йодомарин	таблетки	500,24	50	44,6
C08DA01	Ізоптин	таблетки	420,29	22	19,6

цьому огляді немовлята, які народжені від цих жінок, мають нижчий ризик недоношеності. Експерти Кокранівського товариства констатували, що жодних несприятливих ефектів не було виявлено, але необхідні подальші дослідження, щоб визначити ідеальне дозування для препаратів кальцію [10]. Отже, щодо препаратів кальцію наявні доказові дані про їх ефективність, проте результати нашого аналізу призначень показали, що у стаціонарі ще мало застосовуються.

При прееклампсії доцільним є використання антиагрегантів. За даними Duley L. (2007 р.), систематичного огляду 59 РКД за участю 37560 жінок показано, що приймання ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) зменшує: ризик прееклампсії майже на 17 %, ризик розвитку мертвороженої дитини на 14 %, випадки передчасних пологів на 8 % [9].

За даними E. Vujold, узагальнено дані з РКД, проведених на більш ніж 11000 вагітних жіночках щодо ефективності низьких доз аспірину. Експерти встановили, що жінки, які почали лікування раніше, ніж на 16-му тижні вагітності, мали значне та достовірне зниження відносного ризику розвитку прееклампсії (RR=0,47), тяжкої прееклампсії (RR=0,09) порівняно з контрольними групами [14]. Проте Rossi A. та Mullin P., за даними аналізу РКД 5000 жінок із високим ризиком і 5000 з низьким ризиком прееклампсії, зробили висновок про відсутність ефективності низьких доз аспірину для профілактики [15]. Отже, узгоджених доказових даних щодо застосування аспірину поки що немає.

За даними нашого ABC-аналізу, у стаціонарі призначають прогестерон при лікуванні прееклампсії та вітамін Е. Проте, за даними S. Meher, L. Duley на основі чотирьох РКД за участю 1445 жінок прогестерон не повинен застосовуватись під час вагітності з метою можливості знизити прееклампсію [13]. За результатами A. Rumbold,

аналіз десяти РКД за участю 6533 жінок не підтвердив зниження прееклампсії, високого АТ чи передчасних пологів при застосуванні антиоксидантів (вітаміни А, Е) [7]. Також приймання вітаміну В<sub>6</sub> не підтвердило доказових даних у профілактиці прееклампсії, проте, за даними D. Thaver, препарат можна призначати для зменшення нудоти при вагітності. Передозування вітаміну В<sub>6</sub> бути пов'язане з онімінням і труднощами при ходінні [16].

За даними J. P. Peca-Rosas, що ґрунтувались на основі аналізу 60 РКД (27402 вагітних жінок), використання препаратів заліза або комбінації заліза і фолієвої кислоти приводить до зменшення ризику анемії та дефіциту заліза під час вагітності, а також дозволяє уникнути народження дітей з низькою масою тіла (менше 2500 г). Щоденне приймання препаратів заліза, однак може спричинити виникнення побічних ефектів: закреп, нудота, блювання, діарея, підвищення рівня гемоглобіну й призвести до появи пізньої прееклампсії [11].

Таким чином, недостатньо доказових даних щодо ефективності вітамінних комплексів під час прееклампсії, проте корисним є включення заліза та фолієвої кислоти в режим лікування анемії вагітної.

За даними L. Duley сульфат магнію є ефективним для вагітних із прееклампсією, а також для лікування жінок, у яких виникають судоми [8]. За висновками L. W. Doyle призначення сульфату магнію жінкам з ризиком передчасних пологів допомагає захистити мозок дитини і поліпшити довгострокові результати. Проте така терапія може мати й негативні наслідки для матері: пітливість, нудота, блювання, біль голови, прискорене серцебиття [12].

Узагальнені результати про доведену ефективність ЛЗ при лікуванні захворювань у вагітних подано у таблиці 3.

Таблиця 3. Дані доказової медицини про застосування ЛЗ під час вагітності

Лікарські засоби	Результати	
	доведені	недоведені
Препарати кальцію	Знижує ризик прееклампсії, безпечний під час вагітності	Відсутні чітко встановлені дози
Ацетилсаліцилова кислота	Знижує ризик прееклампсії, зменшує передчасні пологи	Відсутні чітко встановлені дози та термін вагітності, на якому необхідно розпочинати застосування препаратом
Прогестерон	Не може знижувати прееклампсію	
Вітамінні комплекси	Зменшення ризику анемії та дефіциту заліза при застосуванні заліза; зменшення нудоти – вітамін В <sub>6</sub>	Не знижує прееклампсію, АТ, передчасні пологи
Сульфат магнію	Ефективний в запобіганні еклампсії, запобіганні судомам, захищає мозок дитини, знижує смертність	Негативні наслідки в матері: пітливість, нудота, блювання, біль голови і прискорене серцебиття

**Висновки.** 1. Проаналізовано фармацевтичну складову протоколів лікування АГ у вагітних, саме прееклампсії.

2. Методом АВС-аналізу встановлено, що найбільші витрати на лікування прееклампсії у вагітних у стаціонарі припадає на препарати магне-В<sub>6</sub>, тівортін, хофіто, АГ – на допегіт та ізоптин.

#### Література

1. Артеріальна гіпертензія і вагітність / Н. С. Шатковська, А. П. Григоренко, О. Г. Шиманська-Горбатюк [ та ін.] // Здоров'я України. – 2011. – № 9/10(50). – С.14 – 18. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mazg.com.ua/article/506.html>
2. Ведення вагітності у жінок із серцево-судинними захворюваннями. Рекомендації Європейської асоціації кардіологів // Жіночий Лікар. – 2012. – № 1. – С. 39–41. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [www.reproduct-endo.com.ua/pdf/.../kerivnyctvo\\_z\\_vedennya\\_vagitnyh](http://www.reproduct-endo.com.ua/pdf/.../kerivnyctvo_z_vedennya_vagitnyh)
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.12.2003 № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20031215\\_582.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20031215_582.html)
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31.12.2004 № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20041231\\_676.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041231_676.html)
5. Патогенетичні особливості анемії, яка ускладнює вагітність / Н. К. Александрова, Л. В. Журавльова, І. В. Летік [ та ін.] // Сімейна медицина. – 2009. – № 4. – С. 47 – 49. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://archive.nbuv.gov.ua/portal/chem\\_biol/sime/2009\\_4/47-49.pdf](http://archive.nbuv.gov.ua/portal/chem_biol/sime/2009_4/47-49.pdf)
6. Чайка В. Жінку завжди можна врятувати / В. Чайка // Ваше здоров'я. – 2013. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.vz.kiev.ua/volodimir-chajka-zhinku-zavzhdi-mozhna-vryatuvati/>
7. Antioxidants for preventing pre-eclampsia / A. Rumbold, L. Duley, C. A. Crowther, R.R. Haslam // Cochrane database review. – 2008. – Issue 1. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
8. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia / L. Duley, H. E. Matar, M. Q. Almerie, D. R. Hall // Cochrane database review. – 2008. – Issue 8. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
9. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications / L. Duley, D. J. Henderson-Smart, S. Meher, J. F. King // Cochrane database review. – 2007. – Issue

3. Вивчення бази Кокрана показало наявні доказові дані про препарати кальцію, ацетилсаліцилову кислоту, сульфат магнію, які знижують ризик прееклампсії, проте такі препарати ще мало призначають у стаціонарі. Щодо доз і тривалості раціонального застосування препаратів для лікування і профілактики прееклампсії та анемії потрібні подальші дослідження.

2. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
10. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems / G. J. Hofmeyr, T. A. Lawrie, B. N. Atallah, L. Duley // Cochrane database review. – 2010. – Issue 8. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
11. Effects and safety of preventive oral iron or iron + folic acid supplementation for women during pregnancy / J. P. Peca-Rosas, L. M. De-Regil, T. Dowswell, F. E. Viteri // Cochrane database review. – 2012. – Issue 12. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
12. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus / L.W. Doyle, C. A. Crowther, P. Middleton [et al.] // Cochrane database review. – 2009. – Issue 1. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
13. Meher S. Progesterone for preventing pre-eclampsia and its complications / S. Meher, L. Duley // Cochrane database review. – 2006. – Issue 4. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
14. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis / E. Bujold, S. Roberge, Y. Lacasse, [ et al.] // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 116. – P.402 – 414.
15. Rossi A. C. Prevention of pre-eclampsia with low-dose aspirin or vitamins C and E in women at high or low risk: a systematic review with meta-analysis / A. C. Rossi, P. M. Mullin // Eur. J. Obstet. // Gynecol. Reprod. Biol. – 2011. – Vol.158. – P.9 – 16.
16. Thaver D. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation in pregnancy [Електронний ресурс] / D. Thaver, M. A. Saeed // Cochrane database review. – 2006. – Issue 2. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>
17. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome [Електронний ресурс] / R. Mori, E. Ota, P. Middleton [ et al.] // Cochrane database review. – 2012. – Issue 7. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://summaries.cochrane.org/>

## ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Н. М. Максимович<sup>1</sup>, О. Н. Залиская<sup>1</sup>, К. Л. Косяченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

<sup>2</sup>Киевский медицинский университет УАНМ

**Резюме:** исследованы фармацевтические аспекты протоколов лечения беременных на примере преэклампсии и анемии. Обобщены данные доказательной медицины о препаратах для лечения и профилактики преэклампсии, анемии. Проведен ABC-анализ назначений лекарств для лечения беременных в стационаре.

**Ключевые слова:** преэклампсия, анемия у беременных, доказательная медицина, антигипертензивные лекарственные средства.

## RESEARCH COMPONENT OF THE PHARMACEUTICAL TREATMENT OF PREECLAMPSIA IN PREGNANT WOMEN

N. M. Maksymovych<sup>1</sup>, O. M. Zaliska<sup>1</sup>, K. L. Kosyachenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lviv National Medical University by Danylo Halytsky

<sup>2</sup>Kyiv Medical University of UAFM

**Summary:** we investigated the pharmaceutical aspects of treatment protocols for example preeclampsia and anemia. Summary data for evidence-based medicine preparations for treatment and prevention preeclampsia. Analysis of drug prescriptions for pharmacotherapy of pregnancy in the hospital was done.

**Key words:** preeclampsia, anemia in pregnancy, evidence-based medicine, antihypertensive medicines.

Отримано 27.01.14