

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331:618.2

Артериальная гипертензия у беременных: взгляд с позиций Европейских рекомендаций 2018 года

Е. В. Ших¹, О. В. Жукова¹, О. Д. Остроумова^{1,2},
С. С. Шаронова¹, К. И. Карноух¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
² Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Контактная информация:

Остроумова Ольга Дмитриевна,
ФГАОУ ВО «ПМГМУ
им. И. М. Сеченова»
Минздрава России,
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,
Москва, Россия, 119991.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Статья поступила в редакцию
15.02.19 и принята к печати 27.02.19.

Резюме

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) у беременных обусловлена ее высокой распространенностью и тяжестью последствий для матери и плода. В РФ АГ диагностируется у 5–30 % беременных, на протяжении последних десятилетий отмечается тенденция к увеличению этого показателя. Наличие АГ является фактором риска развития различных осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода и новорожденного. АГ остается ведущей причиной материнской, фетальной и неонатальной смертности. АГ у беременных является значимым предиктором развития сердечно-сосудистой патологии в будущем. Данная проблема имеет и социальный аспект — повышение расходов на лечение, в том числе и в связи с повторными госпитализациями после родов. В 2018 году вышли новые Европейские рекомендации по сердечно-сосудистым заболеваниям во время беременности и Европейские рекомендации по артериальной гипертензии, в которых имеются специальные разделы, посвященные АГ у беременных. В этих рекомендациях представлены последние данные по классификации, диагностике и терапии АГ у беременных. В настоящее время по-прежнему препаратом первой линии для лечения АГ у беременных является метилдопа, который зарекомендовал себя как эффективный и безопасный препарат при лечении АГ у беременных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, гестационная гипертензия, преэклампсия, антигипертензивная терапия, метилдопа

Для цитирования: Ших Е. В., Жукова О. В., Остроумова О. Д., Шаронова С. С., Карноух К. И. Артериальная гипертензия у беременных: взгляд с позиций европейских рекомендаций 2018 года. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):105–115. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-105-115

Hypertension in pregnant women: a view from the perspective of the European recommendations 2018

E. V. Shih¹, O. V. Zhukova¹, O. D. Ostroumova^{1,2},
S. S. Sharonova¹, K. I. Karnoukh¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University,
Moscow, Russia

² A. I. Evdokimova Moscow State Medical-Stomatological
University, Moscow, Russia

Corresponding author:

Olga D. Ostroumova,
Sechenov First Moscow
State Medical University,
8 Trubetskaya street, building 2,
Moscow, Russia, 119991.
E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Received 15 February 2019;
accepted 27 February 2019.

Abstract

The problem of arterial hypertension (HTN) in pregnant women is very important due to its high prevalence and severity of consequences for the mother and fetus. In Russia, hypertension is diagnosed in 5–30 % pregnant women, with the increasing trend in the past decades. HTN is a risk factor for complications, both for the mother, the fetus and newborn, so HTN remains the leading cause of maternal, fetal and neonatal mortality. HTN in pregnant women is a significant predictor of cardiovascular disease in the future. It is also a social problem considering the increase in the cost of treatment, i. e. related to the repeated hospitalizations after childbirth. In 2018, new European recommendations on cardiovascular diseases during pregnancy and European recommendations on HTN (the latter ones include special sections devoted to hypertension in pregnant women) were published. These recommendations provide the latest data on the classification, diagnosis and treatment of HTN in pregnant women. Currently, methyldopa is still the first-line drug for the treatment of HTN in pregnant women, which has proved to be an effective and safe medication in pregnant women.

Key words: hypertension, pregnancy, gestational hypertension, preeclampsia, antihypertensive therapy, methyldopa

For citation: Shih EV, Zhukova OV, Ostroumova OD, Sharonova SS, Karnoukh KI. Hypertension in pregnant women: a view from the perspective of the European recommendations 2018. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(1):105–115. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-105-115

Актуальность проблемы артериальной гипертензии (АГ) у беременных обусловлена ее высокой распространенностью и тяжестью последствий для матери и плода. Так, в РФ АГ диагностируется у 5–30 % беременных, и на протяжении последних десятилетий отмечается тенденция к увеличению этого показателя [1–3]. В последнее время во всем мире отмечено увеличение распространенности АГ во время беременности за счет ее хронических форм на фоне роста количества пациенток с ожирением, сахарным диабетом и в связи с увеличением возраста беременных женщин [2–4].

Наличие АГ является фактором риска развития различных осложнений, как со стороны матери, так

и со стороны плода и новорожденного [1–3]. Кроме того, АГ остается ведущей причиной материнской, фетальной и неонатальной смертности [5]. Так, при анализе 15 945 родов у рожениц с АГ (888 женщин, или 5,5 %), J. M. Madi и соавторы (2012) выявили статистически значимо большее количество преждевременных родов, отслойки нормально расположенной плаценты, случаев оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, низкой оценки новорожденного по шкале Апгар (на 1-й и 5-й минутах < 7 баллов), массы новорожденного < 2 500 г, необходимости интенсивной терапии новорожденных, незрелости и недоношенности плода, родовой травмы, неонатальной смертности [5].

В исследовании CHIPS (Control of Hypertension in Pregnancy Study) [6] проанализированы данные 987 беременных с нетяжелой преэклампсией (ПЭ) или гестационной АГ без признаков протеинурии. На фоне проводимой антигипертензивной терапии оценивали следующие исходы: первичные (перинатальная смертность или необходимость интенсивной терапии для новорожденного в течение > 48 часов) и вторичные (материнская смертность, серьезные осложнения у матери до 6 недель после родов), а также массу тела ребенка при рождении < 10 перцентилей, ПЭ, роды < 34 или < 37 недель, количество тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня печеночных трансаминаз, сопровождающиеся соответствующими симптомами, пребывание в роддоме ≥ 10 дней, повторная госпитализация в сроки до 6 недель после родов. Тяжелую АГ диагностировали при уровне артериального давления (АД) ≥ 160 и/или ≥ 110 мм рт. ст. [6]. Согласно результатам исследования CHIPS, тяжелая АГ развилась у 34,1 % беременных, и она была статистически значимо ассоциирована со всеми неблагоприятными исходами, за исключением случаев повторной госпитализации матери. Представляет интерес тот факт, что статистически значимая ($p = 0,02$) ассоциация между тяжелой АГ и серьезными материнскими осложнениями наблюдалась только в группе «менее жесткого контроля АД» (целевое диастолическое АД (ДАД) 100 мм рт. ст.), в том числе и после поправки на ПЭ, тогда как в группе «жесткого контроля АД» (целевое ДАД 85 мм рт. ст.) подобная закономерность не обнаружена. Авторы сделали вывод о том, что тяжелая АГ при беременности является фактором риска неблагоприятных событий для матери и новорожденного независимо от наличия ПЭ [6].

Актуальность проблемы АГ у беременных также обусловлена тем, что она является значимым предиктором развития сердечно-сосудистой патологии в будущем. Женщины, у которых развиваются гипертензивные расстройства в период беременности, в дальнейшем относятся к группе повышенного риска по развитию ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, а дети этих женщин имеют повышенный риск развития различных метаболических и гормональных нарушений, а также сердечно-сосудистой патологии [2–4]. Так, например, этому вопросу было посвящено ретроспективное когортное исследование, проведенное группой исследователей под руководством J. Toohar (2018) [7]. Были проанализированы результаты большой ($n = 31\,659$) когорты женщин, родивших в одной из больниц Сиднея в период с 1980 по 1989 год. Были отобраны женщины с на-

личием АГ в дородовой, послеродовой периоды и непосредственно во время родов ($n = 4387$). Далее произвольным образом были отобраны записи 1 158 женщин, у которых провели индивидуальный анализ течения и исходов беременности. Кроме того, у данной группы проанализировали связь гипертензивных расстройств во время беременности с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в будущем. Установлено, что женщины с гестационной АГ подвергались большему риску развития эссенциальной АГ и ишемической болезни сердца в будущем по сравнению с женщинами с диагнозом ПЭ [7]. Кроме того, не было выявлено статистически значимой разницы между женщинами, получавшими антигипертензивное лечение, и женщинами, не получавшими антигипертензивную терапию во время беременности, или продолжительностью гипертензивных нарушений во время беременности и будущим развитием ССЗ [7]. Однако тяжесть АГ во время беременности была ассоциирована с повышенным риском развития эссенциальной АГ в будущем во всех группах [7].

Еще одна работа о том, что АГ у беременных повышает риск ССЗ в будущем, проведена группой исследователей из США, которые заметили связь гипертензивных нарушений во время беременности с появлением в будущем факторов риска ССЗ, таких как эссенциальная АГ, сахарный диабет 2-го типа, гиперхолестеринемия и так далее [8]. J. Stuart и соавторы (2018) провели масштабное наблюдательное когортное исследование, включающее наблюдение за 58 671 родившими женщинами, изначально не имеющими ни сердечно-сосудистой патологии, ни факторов риска ССЗ [8]. Срок наблюдения составлял от 25 до 32 лет, конечными точками считали развитие эссенциальной АГ, сахарного диабета 2-го типа, гиперхолестеринемии. В результате исследования установлено, что, по сравнению с женщинами, у которых АД во время беременности было в норме, у женщин с гестационной АГ (2,9 %) и ПЭ (6,3 %) в их первую беременность был повышен риск развития эссенциальной АГ (2,8 [95-процентный доверительный интервал (95 % ДИ) 2,6–3,0] и 2,2 [ДИ 2,1–2,3] соответственно, $p > 0,05$), сахарного диабета 2-го типа (1,7 [ДИ 1,4–1,9] и 1,8 [ДИ 1,6–1,9] соответственно, $p > 0,05$) и гиперхолестеринемии (1,4 [ДИ 1,3–1,5] и 1,3 [ДИ 1,3–1,4] соответственно $p > 0,05$). Хотя вероятность появления факторов риска ССЗ у этих женщин была выше на протяжении всего периода наблюдения, относительный риск эссенциальной АГ был наиболее высоким в течение 5 лет после их первых родов. Повторение гипертензивных расстройств при последующих беременностях повышало риск

для всех конечных точек [8]. Таким образом, женщины с гипертензивными расстройствами в первую беременность имеют повышенный риск развития эссенциальной АГ, сахарного диабета 2-го типа и гиперхолестеринемии, который сохраняется в течение нескольких десятилетий. Эти женщины должны быть готовы изменить свой образ жизни и быть под наблюдением врача для раннего выявления и профилактики ССЗ [8].

Данная проблема имеет и социальный аспект — повышение расходов на лечение. Как уже отмечалось, АГ беременных является основной причиной серьезных осложнений со стороны матери и плода [1–3, 5]. Поэтому имеется еще один немаловажный аспект, непосредственно связанный с АГ у беременных и требующий серьезного анализа, это повторные госпитализации после родов (в течение 42 дней) и финансовые затраты на них. Так, F. Mulubrhan и соавторы (2018), используя национальные базы данных, проанализировали наличие АГ при беременности и повторные госпитализации после родов среди всех женщин от 15 до 49 лет, госпитализированных в период 2013–2014 годов [9]. Изучали связь продолжительности госпитализации и финансовых затрат на нее со степенью АГ во время беременности. Установлено, что в период с 2013 по 2014 год было 6,3 миллиона госпитализаций. Из них 666 506 (10,6%) были связаны с гипертензивными расстройствами при беременности. Ежегодно наличие гипертензивных расстройств при беременности приводило к более высоким показателям повторных госпитализаций, которых потенциально можно было бы избежать. Показатель повторных госпитализаций в течение 42 дней после родов варьировал от 2,5% у пациентов с гестационной гипертензией до 4,6% у женщин с ПЭ/эклампсией в анамнезе. По сравнению с беременными без АГ, наличие гипертензивных состояний во время беременности привело к избыточным 404 800 больничным дням, а расходы на лечение составили 731 миллион долларов. По результатам этого наблюдения были сделаны выводы о том, что повторные госпитализации в послеродовой период непосредственно связаны с наличием гипертензивных расстройств во время беременности и влекут за собой серьезные финансовые затраты, которых можно было бы избежать [9].

Таким образом, учитывая все вышеперечисленное, не вызывает сомнения, что проблема АГ у беременных является актуальной и социально значимой. Гипертензивные расстройства беременных нуждаются в четкой коррекции, для предотвращения не только осложнений со стороны матери и плода во время беременности и раннем послеродовом

периоде, но и для снижения риска ССЗ у матери в будущем. Немаловажной проблемой является снижение финансовых затрат на повторные госпитализации в послеродовом периоде у женщин с АГ при беременности.

В 2018 году вышли новые Европейские рекомендации по сердечно-сосудистым заболеваниям во время беременности [10] и Европейские рекомендации по артериальной гипертензии [11], в которых имеются специальные разделы, посвященные АГ у беременных. Рекомендации, приведенные в этих 2 документах, практически идентичны. Каковы же современные представления о диагностике и лечении АГ у беременных?

В рекомендациях еще раз обращается внимание на то, что гипертензивные расстройства во время беременности являются наиболее распространенными медицинскими осложнениями, влияющими на течение 5–10% случаев беременности во всем мире, и остаются основной причиной материнской, эмбриональной и неонатальной заболеваемости и смертности [10–12]. Материнские риски включают риск отслойки плаценты, инсульта, развития полиорганной недостаточности и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Плод подвергается высокому риску задержки внутриутробного развития (25% случаев при ПЭ), недоношенности (27% случаев при ПЭ) и внутриутробной гибели (4% случаев при ПЭ) [10–12].

В отношении диагностики в рекомендациях обращается внимание на то, что диагностика АГ во время беременности с помощью метода суточного мониторирования АД (СМАД) имеет ряд преимуществ. СМАД помогает избежать ненужного лечения в случае АГ белого халата, позволяет более точно прогнозировать исход беременности [10, 11, 13, 14]. Проведение СМАД оправдано при ведении беременных женщин с высоким риском развития АГ, диабетической или гипертензивной нефропатией.

В рекомендациях прописаны основные лабораторные исследования, рекомендуемые для мониторинга беременных пациенток с АГ [10, 11, 15–18]. Они включают в себя анализ мочи, общий анализ крови, определение гематокрита, биохимический анализ крови (печеночные ферменты, креатинин, мочевая кислота). Беременным женщинам рекомендуется определять уровень мочевой кислоты в связи с тем, что гиперурикемия при гипертонических расстройствах у беременных женщин ассоциирована с повышенным риском неблагоприятных исходов для матери и плода [10, 11]. Кроме того, все беременные женщины должны быть

обследованы на предмет наличия протеинурии на ранних сроках беременности, чтобы выявить патологию со стороны почек на начальном этапе, а во второй половине беременности — для скрининга ПЭ. В случае положительного результата экспресс-теста на протеинурию необходимо определить альбумин-креатининовое соотношение. При значении альбумин-креатининового соотношения выше 30 мг/ммоль можно предположить наличие значительной протеинурии и рекомендуется, не теряя времени на дальнейшие исследования, начать терапию [10, 11, 16–18].

В рекомендациях говорится о том, что в дополнение к основным лабораторным тестам может быть рассмотрена возможность проведения следующих исследований [10, 11]:

- Ультразвуковое исследование надпочечников, анализ фракций метанефрина в плазме и моче у беременных женщин с АГ с клиническими признаками феохромоцитомы (в частности).

- Допплеровское ультразвуковое исследование маточных артерий (проводится после 20 недель беременности) для выявления пациенток с повышенным риском гестационной гипертензии, ПЭ и задержки внутриутробного развития.

- Отношение sFlt1 к плацентарному фактору роста (sFlt1: PIGF) ≤ 38 может быть использовано для исключения развития ПЭ на следующей неделе гестации, если есть клинические предпосылки [10, 11, 19, 20].

В отношении определения и классификации АГ во время беременности по данным последних Европейских рекомендаций говорится о том, что диагноз АГ во время беременности основывается только на значениях офисного измерения АД [систолическое АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт. ст.] и разделяется на умеренную (140–159 / 90–109 мм рт. ст.) или тяжелую ($> 160/110$ мм рт. ст.) гипертензию в отличие от классификации, используемой в общих рекомендациях по гипертензии ESC/ESH [10, 11, 21–24].

Гипертензию во время беременности рекомендуется разделять на следующие типы [10, 11, 25]:

- Предшествующая беременности гипертензия: возникает до беременности или развивается до 20 недель беременности. Она обычно сохраняется на протяжении более 42 дней после родов и может сопровождаться протеинурией.

- Гестационная гипертензия: развивается после 20 недель беременности и обычно разрешается в течение 42 дней после родов.

- ПЭ: гестационная гипертензия со значительной протеинурией ($> 0,3$ г/сут или альбумин-креатининовое соотношение ≥ 30 мг/ммоль). Дан-

ный тип гипертензии возникает чаще во время первой беременности, при многоплодной беременности, трофобластической болезни, антифосфолипидном синдроме, у женщин с предсуществующей беременностью гипертензией, почечной недостаточностью или сахарным диабетом в анамнезе.

Существует еще такой термин, как антенатально неклассифицируемая гипертензия: этот термин используется, когда повышение АД регистрируется впервые после 20 недель беременности, и диагностируется АГ; повторная оценка необходима спустя 42 дня после родов.

В рекомендациях также уделяется внимание профилактике ПЭ [10, 11, 26, 27]. Уточняется, что в группу высокого риска развития ПЭ входят женщины со следующими факторами риска [10, 11]: гипертензия во время предыдущей беременности; хроническая болезнь почек; аутоиммунные заболевания, такие как системная красная волчанка или антифосфолипидный синдром; сахарный диабет 1-го или 2-го типа; эссенциальная АГ. В группу умеренного риска развития ПЭ входят женщины со следующими факторами риска [10, 11]: первая беременность, возраст 40 лет или старше, интервал между предыдущей и настоящей беременностью более 10 лет, индекс массы тела > 35 кг/м² при первом посещении, семейный анамнез ПЭ, многоплодная беременность.

Женщинам с высоким или умеренным риском развития ПЭ рекомендуется ежедневный прием 100–150 мг ацетилсалициловой кислоты в период с 12 до 36–37 недель беременности (класс рекомендации 1, уровень доказательности А). Кроме того, для профилактики ПЭ у женщин с низким потреблением кальция (< 600 мг/сут) рекомендуется введение в рацион кальция (1,5–2 г/день, перорально), прием которого должен начинаться после первого посещения женской консультации. В рекомендациях специально обращается внимание на то, что витамины С и Е не снижают риск развития ПЭ [10, 11, 28–32].

Наконец, какие рекомендации даны по лечению пациенток с АГ во время беременности? Научных данных, соответствующих критериям доказательной медицины относительно лечения АГ во время беременности, крайне недостаточно. Единственное исследование по лечению АГ во время беременности с адекватным последующим наблюдением за детьми (до 7,5 года) было опубликовано еще 40 лет назад, в этом исследовании для лечения АГ у беременных использовали метилдопу (в России это препарат Допегит) [33, 34].

В рекомендациях уточняется, что нефармакологические методы играют ограниченную роль в лече-

нии гипертензии во время беременности. Рандомизированные исследования по оценке изменения диеты и образа жизни матери показали минимальное влияние на исходы беременности [10, 11, 35, 36]. Говорится о том, что регулярные физические упражнения могут быть продолжены, но с осторожностью, а женщинам с ожирением рекомендуется избегать увеличения массы тела более чем на 6,8 кг (класс рекомендации 2 а, уровень доказательности С). Поэтому на первый план выходят фармакологические методы терапии [10, 11]. Прежде всего, еще раз подчеркивается очевидный факт о том, что хотя целью лечения АГ является снижение риска для матери, выбранные антигипертензивные препараты должны быть безопасными для плода. Выбор антигипертензивного препарата и пути его введения зависят от предполагаемого срока родов. Фармакотерапию АГ рекомендуют начинать с использования метилдопы (Допегит), или нифедипина, или лабеталола. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) и прямые ингибиторы ренина строго противопоказаны (класс рекомендации 3, уровень доказательности С).

Гидралазин (внутривенно) больше не является препаратом выбора, поскольку его применение связано с неблагоприятными побочными эффектами для плода. Также может быть рассмотрено внутривенное введение урапидила. Нитропруссид натрия следует использовать только в крайнем случае, поскольку длительное применение этого препарата связано с повышенным риском отравления плода цианидом. Препаратом выбора при ПЭ, ассоциированной с отеком легких, является нитроглицерин (внутривенно), вводимый со скоростью 5 мкг/мин и с постепенным увеличением скорости каждые 3–5 минут до максимальной дозы 100 мкг/мин (класс рекомендации 1, уровень доказательности С).

Несмотря на недостаток доказательств, Европейские руководства [10, 11, 21, 25, 37] рекомендуют начинать медикаментозную терапию у всех женщин с устойчивым повышением АД до 150/95 мм рт. ст., а также при значениях $> 140/90$ мм рт. ст. у женщин с гестационной гипертензией (независимо от наличия протеинурии), при наличии эссенциальной АГ в анамнезе, осложненной гестационной гипертензией, гипертензией с субклиническим или симптомным поражением органов-мишеней на любом сроке беременности (класс рекомендации 1, уровень доказательности С). Повышение САД ≥ 170 мм рт. ст. или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. у беременной женщины является чрезвычайной ситуацией и показанием для госпитализации (класс рекомендации 1, уровень доказательности С).

Препаратом первого выбора у беременных с легкой и умеренной гипертензией в настоящее время является метилдопа (Допегит) (класс рекомендации 1, уровень доказательности В) [10, 11, 38, 39]. Кроме того, рекомендуется назначение бета-блокаторов (большинство данных представлены по лабеталолу) (класс рекомендации 1, уровень доказательности С) или антагонистов кальция (большинство данных представлены по нифедипину) (класс рекомендации 1, уровень доказательности С). Бета-блокаторы являются менее эффективными по сравнению с антагонистами кальция и могут вызывать брадикардию плода, замедление роста и гипогликемию; следовательно, препарат и его дозировка должны быть тщательно подобраны. Применения атенолола рекомендуется избегать. При тяжелой гипертензии рекомендуется медикаментозная терапия с использованием метилдопы или нифедипина (перорально), лабеталола (внутривенно) — класс рекомендации 1, уровень доказательности С.

Женщины с эссенциальной АГ, существовавшей до беременности, могут продолжать прием текущей антигипертензивной терапии, исключая, конечно, иАПФ, БРА и прямые ингибиторы ренина, которые противопоказаны в связи с высокой частотой неблагоприятных исходов в перинатальном и неонатальном периоде [10, 11, 40].

В рекомендациях отмечено, что скорейшее родоразрешение показано при ПЭ с нарушениями зрения или нарушениями свертывания крови (класс рекомендации 1, уровень доказательности С). У женщин с гестационной АГ рекомендуется родоразрешение в 37 недель (класс рекомендации 1, уровень доказательности С) [10, 11, 41]. Также подчеркивается, что послеродовая гипертензия часто встречается в первую неделю после родов. В данном случае применения метилдопы (Допегит) следует избегать из-за риска развития послеродовой депрессии. Кормление грудью не вызывает повышения АД у кормящей матери. Для подавления лактации рекомендуется использовать каберголин, а не бромокриптин [10, 11, 42]. Все антигипертензивные средства, принимаемые кормящей матерью, экскретируются с грудным молоком, однако большинство антигипертензивных препаратов присутствует в грудном молоке в очень низких концентрациях, за исключением пропранолола и нифедипина, концентрация которых в грудном молоке аналогична концентрации в материнской плазме [10, 11, 43].

В рекомендациях говорится о том, что женщины, у которых регистрировалась АГ при первой беременности, подвергаются повышенному риску ее развития при последующей беременности, а также повышенному риску развития в будущем эссенци-

альной АГ, инсульта и ишемической болезни сердца. Поэтому всем таким женщинам рекомендуется изменение образа жизни [10, 11, 32, 44].

Как видно из рекомендаций, в настоящее время препаратом первой линии для лечения АГ у беременных в связи с доказанной эффективностью и безопасностью для плода является метилдопа (Допегит).

Еще в 1976 году были опубликованы результаты исследования С. W. Redman [32], который изучал возможные нежелательные последствия для плода на фоне антигипертензивной терапии метилдопой. В этом исследовании приняли участие 242 беременные женщины с умеренной АГ. Было установлено, что на фоне терапии метилдопой наблюдается значительное снижение нежелательных последствий для плода, в частности, сократилось количество потерь плода. Так, в контрольной группе выявлено 9 случаев прерывания беременности, в то время как на фоне терапии метилдопой зафиксирована всего одна потеря плода. Масса тела при рождении и зрелость жизнеспособных детей были сходными в группе лечения и контрольной группе. А детальный многофакторный анализ подтвердил, что антигипертензивная терапия метилдопой (Допегит) не оказывала негативного влияния на рост и развитие плода.

В 1982 году J. Cockburn и соавторы [33] представили данные исследования, изучающего влияние антигипертензивной терапии метилдопой во время беременности на рост и развитие рожденных детей [33]. Это исследование заслуживает особого внимания в связи с очень большой продолжительностью наблюдения — 7,5 года. Других подобных исследований по АГ у беременных не существует. Авторы обследовали при рождении и через 7,5 года 195 (97,5%) детей женщин с АГ во время беременности. Женщины, получавшие метилдопу, составили основную группу, а не получавшие — контрольную [33]. Установлено, что частота проблем со здоровьем, физическим или умственным развитием, зрением, слухом и поведением была одинаковой у детей женщин из основной и контрольной групп. В основной и контрольных группах у детей не выявлено существенных различий уровня АД в положениях стоя и сидя. Результаты исследования с высокой степенью надежности продемонстрировали долгосрочную безопасность применения метилдопы во время беременности.

Однако интерес к возможностям применения метилдопы (Допегит) для лечения АГ у беременных не ослабевает до сих пор. Дело в том, что безопасность метилдопы во втором и третьем триместре беременности, первоначально выявленная

С. W. Redman и соавторами в 1976 году [32], с тех пор подтверждена многими другими исследованиями, но до настоящего времени имелось очень ограниченное количество данных по применению метилдопы (Допегит) в первом триместре беременности. В литературе есть ссылки только на 2 небольших проспективных исследования (87 и 14 беременных женщины) [45, 46], в которых были проанализированы исходы беременностей после применения метилдопы в первом триместре. Кроме того, в неопубликованном эпидемиологическом исследовании Michigan Medicaid (1985–1992), на которое без дополнительных подробностей ссылается G. G. Briggs и соавторы (2014), не обнаружено никакой связи с назначением метилдопы в первом триместре с рождением детей с врожденными пороками развития (242 случая беременности) [47]. Недавнее исследование «случай-контроль» с использованием голландской базы данных EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) и данных о медикаментозных назначениях выявило факт приема метилдопы во время беременности всего в 3 случаях [48] развития аномалий пищеварительной, половой и мочевыводящей систем, причем у 1 ребенка диагностирована патология всех трех систем [48]. Всего в базе было 3 212 случаев пороков развития у детей, родившихся в период с 1998 по 2008 годы.

В связи с этим особый интерес вызывают результаты проспективного когортного исследования, проведенного группой немецких ученых под руководством М. Hoeltzenbein (2017) о применении метилдопы в течение первого триместра беременности [50]. Основной целью данного проспективного обсервационного исследования была оценка риска возникновения серьезных врожденных дефектов у ребенка и спонтанных аборт у женщин с эссенциальной АГ, получавших метилдопу, по крайней мере, в течение первого триместра. Первый триместр был определен как время между зачатием и 12-й неделей гестации + 6 дней после последнего менструального цикла. Терапия метилдопой могла быть начата до зачатия или продолжена после первого триместра. Когорта сравнения была случайно выбрана из базы данных пациенток и состояла из беременных женщин без диагноза эссенциальной АГ, не получавших антигипертензивной терапии. Беременности с установленным фактом воздействия тератогенных и фетотоксических факторов (включая прием иАПФ и БРА) были исключены из обеих когорт. Недели гестации были установлены с помощью ультразвукового исследования в первом триместре или, если он был недоступен, исходя из последнего менструального цикла. Спонтанный

Допегит®

Метилдопа



Показание к применению:
Артериальная гипертензия¹



Во время II и III триместров беременности не выявлено повреждений плода или новорожденного¹



У беременных с АГ, принимавших препарат в III триместре, состояние плода было лучше, чем у женщин, не принимающих препарат¹

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Допегит®

Регистрационный номер П №012744/01. **Торговое название:** Допегит®. **Международное непатентованное название:** метилдопа. **Лекарственная форма:** таблетки. **Фармакотерапевтическая группа:** Стимулятор центральных альфа2-адренорецепторов. Гипотензивное средство. **Код АТХ:** C02AB02. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к препарату, острый гепатит, цирроз печени, заболевания печени в анамнезе (на фоне приема метилдопы), сопутствующая терапия ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), депрессия, гемолитическая анемия, острый инфаркт миокарда, феохромоцитома, детский возраст до 3 лет (для данной лекарственной формы). **С осторожностью:** Почечная недостаточность, пожилой возраст, дисцефальный синдром, детский возраст (старше 3 лет). **Побочные действия:** В начале терапии препаратом Допегит®, а также при увеличении дозы препарата могут наблюдаться переходящие седативные эффекты, головная боль, общая слабость и повышенная утомляемость. Для ознакомления со всеми побочными действиями см. полную инструкцию по медицинскому препарату. **Применение при беременности и в период лактации:** Клинические исследования: после применения метилдопы во время второго и третьего триместров беременности не выявлено признаков повреждения плода или новорожденного, однако применять препарат рекомендуется после тщательного сопоставления всех рисков и полезных эффектов. Исследование детей, рожденных матерями, принимавшими метилдопу после 26-й недели беременности, не выявило нежелательных эффектов препарата. У беременных, принимавших препарат в третьем триместре, состояние плода было лучше, чем у женщин не принимающих препарат. Применение Метилдопы в период лактации рекомендуется только после тщательного сопоставления риска и пользы. **Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами:** Терапия препаратом Допегит® может сопровождаться седативными эффектами, которые обычно носят переходящий характер и развиваются в начале лечения или при повышении дозы препарата. При развитии таких эффектов пациентам не следует осуществлять деятельность, которая требует повышенного внимания, например, управлять транспортными средствами или механизмами. **Срок годности:** 5 лет. **Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.**

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Допегит®.

Dopegit_ADV_11_2018

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

аборт определялся как спонтанное прерывание беременности при массе плода < 500 г или в случае неизвестной массы, ранее 24 завершённых недель после последнего менструального цикла. Преждевременные роды определялись как роды, наступившие ранее 37 недель гестации.

В конечном итоге были оценены исходы 261 беременности, во время которых пациентки принимали метилдопу в первом триместре. Средняя суточная доза составляла 500 мг; 54% женщин начали принимать метилдопу до зачатия. Метилдопа применялась в качестве единственного антигипертензивного препарата в первом триместре в 127 случаях беременности. Тяжелых побочных реакций, связанных с приемом метилдопы, таких как гепатотоксичность, не было зарегистрировано. Прекратили лечение препаратом всего 4 пациентки (аллергическая реакция, отек, диарея и тахикардия).

При оценке врожденных пороков развития установлено, что частота основных врожденных дефектов в основной группе статистически значимо не различалась с таковой в группе сравнения (3,7% против 2,5%, скорректированное соотношение шансов (СШ) 1,24, 95% ДИ 0,4–4,0). Также в исследование было включено 246 новорожденных в основной когорте и 482 в когорте сравнения. Риск преждевременных родов был выше в экспонированной когорте (27% против 10%, СШ 4,11, 95% ДИ 2,4–7,0), а показатели массы тела новорожденных были статистически значимо ниже. Окружность головы была значительно меньше экспонированных новорожденных только мужского пола.

Кроме того, в рамках данного исследования проведен сравнительный анализ 2 групп беременных — получавших монотерапию метилдопой (Допегитом) ($n = 127$) и монотерапию метопрололом ($n = 215$). Риски развития врожденных дефектов, ранней гибели плода, задержки роста или уменьшения окружности головы (среди плодов обоих полов) не различались в двух лечебных группах, однако авторы выявили статистически значимое увеличение риска преждевременных родов при лечении метилдопой (СШ 1,87, 95% ДИ 1,06–3,31). Не было получено доказательств увеличения риска возникновения врожденных дефектов или увеличения частоты прерывания беременности на ранних сроках, а также доказательств задержки внутриутробного развития или уменьшения окружности головы при сравнении монотерапии метилдопой и метопрололом. В заключении работы авторы отмечают, что результаты данного исследования демонстрируют отсутствие у метилдопы тератогенного эффекта. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения безопасности приме-

нения метилдопы в первом триместре беременности, также нуждается в уточнении вклад влияния самой АГ и терапии метилдопой (Допегит) в риск преждевременных родов и задержки внутриутробного роста плода.

Таким образом, актуальность проблемы АГ у беременных обусловлена ее высокой распространенностью и тяжестью последствий для матери и плода. В РФ АГ диагностируется у 5–30% беременных, причем на протяжении последних десятилетий отмечается тенденция к увеличению этого показателя. Наличие АГ является фактором риска развития различных осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода и новорожденного. АГ остается ведущей причиной материнской, фетальной и неонатальной смертности. АГ у беременных является значимым предиктором развития у матерей сердечно-сосудистой патологии, ожирения и сахарного диабета в будущем. Данная проблема имеет и социальный аспект — повышение расходов на лечение, в том числе и в связи с повторными госпитализациями после родов.

В последних Европейских рекомендациях по сердечно-сосудистым заболеваниям во время беременности и по артериальной гипертензии представлены последние данные по классификации, диагностике и терапии АГ у беременных. В настоящее время препарат первой линии для лечения АГ у беременных по-прежнему является препарат метилдопа (в России это препарат Допегит), который зарекомендовал себя, как эффективный и безопасный препарат при лечении АГ у беременных.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Публикация статьи поддержана фармацевтической компанией «Эгис» (Венгрия). / The publication is supported by the pharmaceutical company “EGIS” (Hungary).

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у беременных. 2016. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/arterialnaya-gipertoniya-u-beremennykh_13865. [Clinical recommendations. Arterial hypertension in pregnant women. 2016. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/arterialnaya-gipertoniya-u-beremennykh_13865. In Russian].
2. Манухин И. Б., Маркова Е. В., Маркова Л. И., Стрюк Р. И. Комбинированная низкодозовая антигипертензивная терапия у беременных с артериальной гипертензией и гестозом. Кардиология. 2012;52(1):32–38. [Manuhin IB, Markova EV, Markova LI, Stryuk RI. Combined low-dose antihypertensive therapy in pregnant women with arterial hypertension and gestosis. Kardiologiya. 2012;52(1):32–38. In Russian].
3. Кирсанова Т. В., Михайлова О. И. Принципы лечения артериальной гипертензии при беременности. РМЖ. 2012;21:1097. [Kirsanova TV, Mikhailova OI. Principles of treatment of arterial hypertension during pregnancy. Russian Medical Journal. 2012;21:1097. In Russian].

4. Верткин А. Л., Ткачева О. Н., Мурашко Л. Е., Тумбаев И. В., Мишина И. Е. Артериальная гипертензия беременных: диагностика, тактика ведения и подходы к лечению. Лечащий врач. 2006;3:25–28. [Vertkin AL, Tkacheva ON, Murashko LE, Tumbaev IV, Mishina IE. Arterial hypertension of pregnant women: diagnosis, management tactics and approaches to treatment. *Lechashchij Vrach = The Physician*. 2006;3:25–28. In Russian].
5. Madi JM, Araújo BF, Zatti H, Rombaldi RL, Madi SR, de Zorzi P et al. Chronic hypertension and pregnancy at a tertiary-care and university hospital. *Hypertens Pregnancy*. 2012;31(3):350–356. doi:10.3109/10641955.2010.525279
6. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, CHIPS Study Group. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? *Hypertension*. 2016;68(5):1153–1159. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07862
7. Tooher J, Thornton C, Makris A, Ogle R, Korda A, Hennessy A. All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease. *Annals of Internal Medicine*. 2018;169(4):224–232. doi:10.7326/M17-2740
8. Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, Rimm EB, Spiegelman D, James-Todd TM et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: an observational cohort study. *Ann Intern Med*. 2018;169(4):224–232. doi:10.7326/M17-2740
9. Mulubrhan F, Salemi JL, Spooner KK, McFarlin BL, Salihu HH. Hypertensive disorders of pregnancy and postpartum readmission in the United States: national surveillance of the revolving door. *J Hypertens*. 2018;36(3):608–618. doi:10.1097/HJH.0000000000001594
10. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018; 39(34):3165–3241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340
11. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
12. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):921–931. doi:10.1016/j.ajog.2005.10.813
13. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M et al. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(3):521–526.
14. Magee LA, Ramsay G, von Dadelszen P. What is the role of out-of-office BP measurement in hypertensive pregnancy? *Hypertens Pregnancy* 2008;27(2):95–101. doi:10.1080/10641950801950197
15. Schmella MJ, Clifton RG, Althouse AD, Roberts JM. Uric acid determination in gestational hypertension: Is it as effective a delineator of risk as proteinuria in high-risk women? *Reprod Sci*. 2015;22(10):1212–1219. doi:10.1177/1933719115572477
16. Cade TJ, de Crespigny PC, Nguyen T, Cade JR, Umstad MP. Should the spot albumin-to-creatinine ratio replace the spot protein-to-creatinine ratio as the primary screening tool for proteinuria in pregnancy? *Pregnancy Hypertens*. 2015;5(4):298–302. doi:10.1016/j.preghy.2015.07.001
17. Chappell LC, Shennan AH. Assessment of proteinuria in pregnancy. *BMJ* 2008;336(7651):968–969. doi:10.1136/bmj.39540.657928.BE
18. Cote AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):621–626. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.009
19. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374(1):13–22. doi:10.1056/NEJMoa1414838
20. Leanos-Miranda A, Campos-Galicia I, Isordia-Salas I, Rivera-Leanos R, Romero-Arauz JF, Ayala-Mendez JA et al. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia. *J Hypertens*. 2012;30(11):2173–2181. doi:10.1097/HJH.0b013e328357c0c9
21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens*. 2013;31(10):1281–1357. doi:10.3109/08037051.2014.868629
22. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122–1131. doi:10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88
23. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):105–145. doi:10.1016/j.preghy.2014.01.003
24. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA et al. The somanz guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015;55(5):11–16. doi:10.1111/ajo.12253
25. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2011;32(24):3147–3197. doi:10.1093/eurheartj/ehr218
26. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010.
27. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high-risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613–622. doi:10.1056/NEJMoa1704559
28. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;6. doi:10.1002/14651858. CD001059.pub4
29. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(3):239.e1–239.e10. doi:10.1016/j.ajog.2010.01.050
30. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J et al. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high-risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG*. 2009;116(6):780–788. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02158.x
31. Spinnato JA II, Freire S, Pinto ESJL, Cunha Rudge MV, Martins-Costa S, Koch MA et al. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110(6):1311–1318. doi:10.1097/01.AOG.0000289576.43441.1f
32. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for preeclampsia (VIP trial): Randomised placebocontrolled trial. *Lancet*. 2006;367(9517):1145–1154. doi:10.1016/S0140-6736(06)68433-X

33. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet*. 1976;2(7989):753–756.
34. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: The effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet*. 1982;1(8273):647–649.
35. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, Deussen AR, Grivell RM, Yelland LN et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ*. 2014;348:1285. doi:10.1136/bmj.g1285
36. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(4):170–178.
37. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2: CD002252. doi:10.1002/14651858.CD002252.pub3
38. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016;123(1):40–47. doi:10.1111/1471-0528.13463
39. Clark SM, Dunn HE, Hankins GD. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2015;39(7):548–555. doi:10.1053/j.semperi.2015.08.011
40. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9321):1877–1890.
41. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bokedam DJ et al; HYPITAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9694):979–988. doi:10.1016/S0140-6736(09)60736-4
42. Hilfiker-Kleiner D, Haghighi A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current management and future perspectives. *Eur Heart J*. 2015;36(18):1090–1097. doi:10.1093/eurheartj/ehv009
43. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertens Pregnancy*. 2002;21(1):85–95. doi:10.1081/PRG-120002912
44. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet*. 2005;366(9499):1797–1803. doi:10.1016/S0140-6736(05)67726-4
45. Black MH, Zhou H, Sacks DA, Dublin S, Lawrence JM, Harrison TN et al. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *J Hypertens*. 2016;34(4):728–735. doi:10.1097/HJH.0000000000000855
46. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Villar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(4):960–966; discussion 966.
47. Weitz C, Khouzami V, Maxwell K, Johnson JW. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: a randomized double blind study. *Int J Gynaecol Obstet*. 1987;25(1):35–40.
48. Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014, 231 p.
49. de Jonge L, Zetstra-van der Woude PA, Bos HJ, de Jong-van den Berg LT, Bakker MK. Identifying associations between maternal medication use and birth defects using a case-population approach: an exploratory study on signal detection. *Drug Saf*. 2013;36(11):1069–1078. doi:10.1007/s40264-013-0082-2
50. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, Wernicke J, Zinke S, Kayser A et al. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa a prospective cohort study. *Hypertension*. 2017;70(1):201–208. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09110

Информация об авторах

Ших Евгения Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАО УВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, директор Института профессионального образования ФГАО УВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, e-mail: chih@mail.ru;

Жукова Ольга Вадимовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАО УВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, e-mail: dr_zhukova@mail.ru;

Остроумова Ольга Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАО УВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии и профболезней ФГОУ ВО «МГМСУ им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru;

Шаронова Светлана Сергеевна — студентка ФГАО УВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, лечебный факультет, 4 курс, 11-я группа, e-mail: lana.sh917@gmail.com;

Карноух Константин Игоревич — ординатор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАО УВО «ПМГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, e-mail: comeff@yandex.ru.

Author information

Evgeniya V. Shih, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Director, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: chih@mail.ru;

Olga V. Zhukova, MD, PhD, Assistant, Department for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: dr_zhukova@mail.ru;

Olga D. Ostroumova, MD, PhD, DSc, Professor, Department for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Professor, Department of Internal Diseases and Occupational Diseases, A. I. Evdokimova Moscow State Medical-Stomatological University, e-mail: ostroumova.olga@mail.ru;

Svetlana S. Sharonova, 4th year Student, Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: lana.sh917@gmail.com;

Konstantin I. Karnoukh, Postgraduate Student, Resident, Department for Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: comeff@yandex.ru.