

Рекомендации ВОЗ
**по профилактике и лечению
преэклампсии и эклампсии**



Всемирная организация
здравоохранения

Рекомендации ВОЗ

**по профилактике и лечению
преэклампсии и эклампсии**



Всемирная организация
здравоохранения

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia.

1. Pre-eclampsia - prevention and control. 2. Eclampsia - prevention and control. 3. Hypertension - in pregnancy. 4. Pregnancy complications, Cardiovascular. 5. Guidelines. I. World Health Organization.

ISBN 978 92 4 454833 2

(NLM classification: WQ 215)

© Всемирная организация здравоохранения, 2014 г.

Все права защищены. Публикации Всемирной организации здравоохранения имеются на веб-сайте ВОЗ (www.who.int) или могут быть приобретены в Отделе прессы ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; эл. почта: bookorders@who.int). Запросы на получение разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ - как для продажи, так и для некоммерческого распространения - следует направлять в Отдел прессы ВОЗ через веб-сайт ВОЗ (http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html).

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти, либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие.

Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов.

Министерство здравоохранения Российской Федерации финансировало перевод и печать этой публикации на русском языке.

Printed in Russia

Благодарности

Работа над настоящим руководством была организована сотрудниками Департамента ВОЗ по репродуктивному здоровью и научным исследованиям — А. Метинем Гюльмезоглу (*A. Metin Gülmezoglu*) и Жуаном Паулу Созой (*João Paulo Souza*), а также сотрудником Департамента ВОЗ по обеспечению безопасной беременности Мэтьюсом Матаем (*Matthews Mathai*) и сотрудником Департамента ВОЗ по вопросам питания Хуаном Пабло Пенья-Росасом (*Juan Pablo Peña-Rosas*). Сотрудник больницы Университета Олабиси Онабанджо (Шагаму, Нигерия) Олуфем Т. Оладапо (*Olufemi T. Oladapo*) и Корделия Колтарт (*Cordelia Coltart*) из Королевского колледжа врачей (Лондон, Великобритания) обновили ряд Кокрановских обзоров, использованных в качестве источника фактического материала для настоящего руководства. Олуфем Т. Оладапо также подготовил таблицы GRADE и консолидировал доказательства. Жуан Паулу Соза осуществлял надзор за процессом сбора доказательств и подготовил первую редакцию документа. А. Метин Гюльмезоглу и Мэтьюс Матаи представили свои комментарии по полученному тексту, после чего руководство было отрецензировано Хуаном Пабло Пенья-Росасом, Олуфем Т. Оладапо, Корделией Колтарт, Лусом Марией Де Рехиль (*Luz Maria De Regil*) и Лайзой Роджерс (*Lisa Rogers*), а также участниками технической консультации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии (см. приложение 1).

Мы благодарим Джека Мудли (*Jack Moodley*) и Захиду Куреши (*Zahida Qureshi*), выступивших в качестве председателя и сопредседателя технической консультации соответственно. Кроме того, в ходе подготовки настоящего документа была получена ценная информация от множества лиц из различных стран, которым мы также благодарны за помощь.

ВОЗ дополнительно выражает благодарность Агентству США по международному развитию (USAID) за непрерывное содействие ВОЗ в данном направлении работы. Особая благодарность — Университету Британской Колумбии (проект PRE-EMPT, получатель гранта Фонда Билла и Мелинды Гейтс) за финансовую поддержку, оказанную при подготовке настоящего руководства. ВОЗ также признательна авторам использованных систематических обзоров за содействие и помощь в их обновлении. Кроме того, ВОЗ хотела бы поблагодарить Кокрановскую группу по беременности и родам, в особенности — ее сотрудников в Ливерпуле (Великобритания), за помощь в обновлении Кокрановских обзоров.

Список используемых сокращений

AGREE	Инструмент оценки качества клинических руководств
GRADE	Классификация оценки, разработки и определения эффективности рекомендаций
GREAT	Разработка руководств, приоритеты в области научных исследований, синтез доказательств, передача знаний (проект)
HELLP-синдром	гемолиз + увеличенная активность ферментов печени + низкое содержание тромбоцитов + соотношение материнской смертности
PICO	Популяция, вмешательства, сравнения и исходы
REVMAN	Программное обеспечение «Менеджер рецензирования»
USAID	Агентство США по международному развитию
ДИ	Доверительный интервал
ОР	Относительный риск
ОШ	Отношение шансов
РКИ	Рандомизированное контролируемое испытание



Содержание

Благодарности	v
Список используемых сокращений	vi
Резюме рекомендаций	1
1. Предпосылки	4
2. Методы	5
3. Результаты	8
4. Доказательства и рекомендации	8
Покой как средство профилактики и лечения преэклампсии	8
Ограничение потребления соли во время беременности в целях профилактики преэклампсии	10
Прием препаратов кальция в целях профилактики преэклампсии и ее осложнений	10
Прием витамина D	12
Прием антиоксидантов в целях профилактики преэклампсии и ее осложнений	12
Прием антитромбоцитарных препаратов в целях профилактики преэклампсии	13
Гипотензивные препараты и диуретики	15
Применение сульфата магния в целях профилактики и лечения эклампсии	20
Кортикостероиды как средство лечения HELLP-синдрома	24
Сравнение активной и выжидательной тактики при лечении тяжелой преэклампсии у женщин с недоношенной беременностью	25
Индукция родов при преэклампсии у женщин с доношенной беременностью	26
Профилактика и лечение послеродовой гипертензии	27
5. Выводы по итогам исследований	28
6. Распространение и внедрение руководства	29
7. Вопросы применимости	30
8. Обновление руководства	31
Литература	32
Приложение 1. Внешние эксперты и сотрудники ВОЗ, участвовавшие в подготовке настоящего руководства	34
Приложение 2. Определение приоритетности исходов	38

Стандартизированные критерии, использовавшиеся для оценки доказательств, и таблицы GRADE не включены в настоящий документ (однако для удобства поиска указаны номера таблиц с префиксом EB). Таблицы и критерии опубликованы в отдельном документе, озаглавленном «Рекомендации ВОЗ по оказанию помощи при преэклампсии и эклампсии: доказательная база» (*WHO recommendations for pre-eclampsia and eclampsia: evidence base*), по следующей ссылке:

www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/index.html

Резюме рекомендаций

Введение

Одной из главных причин, ведущих к серьезным заболеваниям, длительной инвалидности и летальному исходу у матерей и младенцев, являются гипертензивные нарушения. В странах Азии и Африки около одной десятой от общего числа материнских смертей связаны с гипертензивными нарушениями при беременности, в то время как в странах Латинской Америки подобные осложнения являются причиной четверти всех материнских смертей. Среди гипертензивных нарушений, вызывающих осложнения при беременности, особо следует выделить такие состояния, как преэклампсия и эклампсия, которые относятся к числу ключевых факторов материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Большинство летальных исходов, вызванных гипертензивными нарушениями, можно избежать при условии, что женщинам, страдающим от подобных осложнений, будет оказана своевременная и эффективная медицинская помощь. Оптимизация оказания медицинской помощи с целью профилактики и лечения гипертензивных нарушений у женщин — это важный шаг на пути к достижению целей, сформулированных в «Декларации тысячелетия» ООН. ВОЗ подготовила рекомендации, основанные на доказательствах, с целью распространения передовых клинических методик оказания помощи при преэклампсии и эклампсии.

Методы составления руководств

Настоящее руководство составлено с соблюдением методологии, закрепленной в «Пособии ВОЗ по составлению руководств»¹. Процесс составления руководства включает следующие этапы: (i) определение вопросов, связанных с клинической практикой и политикой в отношении здравоохранения, на которые требуется получить ответы; (ii) сбор современных доказательств, основанных на научных исследованиях; (iii) оценка и синтез доказательств; (iv) формулировка рекомендаций на основе вклада широкого круга заинтересованных сторон; (v) планирование распространения и внедрения, оценка результатов внедрения и обновление.

Обобщение научных доказательств, легших в основу рекомендаций, проводилось с помощью методологии «Классификация оценки, разработки и определения эффективности рекомендаций» (GRADE). Для каждого заранее выбранного ключевого

вопроса были подготовлены профили доказательств, в основу которых легли результаты 19 современных систематических обзоров. Итоговые рекомендации были выработаны и приняты международной группой экспертов, участвовавших в технической консультации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии, проводившейся в Женеве (Швейцария) 7—8 апреля 2011 г. Кроме того, участники выявили существенные пробелы в имеющихся знаниях, подлежащие восполнению в ходе первичных исследований, а также подготовили перечень приоритетных вопросов по итогам исследований.

Рекомендации

Участники технической консультации ВОЗ утвердили в общей сложности 23 рекомендации. Для каждой рекомендации качество доказательств было оценено как «крайне низкое», «низкое», «среднее» или «высокое». Участвовавшие в работе заинтересованные стороны в соответствии с методологией GRADE определяли силу или слабость этих рекомендаций с учетом качества доказательств и других факторов (включая ценности и предпочтения заинтересованных сторон, выраженность эффекта, баланс положительных и отрицательных эффектов, использование ресурсов и степень реализуемости каждой рекомендации). В целях обеспечения верного понимания и корректного практического применения каждой рекомендации в руководство включены дополнительные замечания; они приведены в полной версии документа под рекомендациями. В случае сомнений относительно значения каждой рекомендации читателям рекомендуется ознакомиться с данными примечаниями в полной версии руководства. 23 рекомендации представлены ниже в виде двух отдельных групп: рекомендуемые вмешательства и нерекондуемые вмешательства.

¹ Пособие ВОЗ по составлению руководств. Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2010 г.

Вставка 1. Меры, рекомендованные в целях профилактики и лечения преэклампсии и эклампсии

Рекомендации	Качество доказательств	Сила рекомендации
Всем женщинам, проживающим в регионах, где наблюдается низкий уровень потребления кальция с пищей, в целях профилактики преэклампсии во время беременности рекомендуется принимать препараты кальция (ежедневная доза должна составлять 1,5—2,0 г элементарного кальция). Эти рекомендации предназначены для всех женщин, и в первую очередь для тех, кто относится к группе высокого риска развития преэклампсии.	Среднее	Сильная
Женщинам, входящим в группу высокого риска развития преэклампсии, рекомендуется профилактически принимать небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирин, 75 мг).	Среднее	Сильная
Прием ацетилсалициловой кислоты в небольших дозах (аспирин, 75 мг) в целях профилактики преэклампсии и сопутствующих осложнений следует начинать до 20-й недели беременности.	Низкое	Слабая
Женщинам с тяжелой гипертензией во время беременности следует принимать гипотензивные препараты.	Крайне низкое	Сильная
Предпочтения при выборе гипотензивного препарата и способа его введения при тяжелой гипертензии во время беременности зависят в первую очередь от опыта врача-консультанта, назначающего данный препарат, стоимости препарата и его наличия в данном регионе.	Крайне низкое	Слабая
В качестве предпочтительного противосудорожного препарата для профилактики эклампсии у женщин с тяжелой формой преэклампсии рекомендуется сульфат магния.	Высокое	Сильная
В качестве предпочтительного противосудорожного препарата для лечения эклампсии у беременных рекомендуется сульфат магния.	Среднее	Сильная
Для профилактики и лечения эклампсии рекомендуется полный курс внутримышечных и внутривенных инъекций сульфата магния.	Среднее	Сильная
В случае если в медицинском учреждении отсутствует возможность проведения полного курса терапии сульфатом магния, женщинам с тяжелой преэклампсией и эклампсией рекомендуется ввести нагрузочную дозу сульфата магния с последующим переводом в медицинское учреждение более высокого уровня.	Крайне низкое	Слабая
Индукция родов рекомендуется женщинам с тяжелой преэклампсией в сроке беременности, при котором плод еще нежизнеспособен и не может достигнуть жизнеспособности в течение одной-двух недель.	Крайне низкое	Сильная
В отношении женщин с тяжелой преэклампсией, жизнеспособным плодом и сроком беременности менее 34 недель рекомендуется выжидательная тактика при условии отсутствия и возможности мониторинга таких состояний, как неконтролируемая гипертензия у матери, органная недостаточность у матери или дистресс-синдром плода.	Крайне низкое	Слабая
В отношении женщин с тяжелой преэклампсией, жизнеспособным плодом и сроком беременности 34—36 недель (плюс 6 дней) рекомендуется выжидательная тактика при условии отсутствия и возможности мониторинга таких состояний, как неконтролируемая гипертензия у матери, органная недостаточность у матери или дистресс-синдром плода.	Крайне низкое	Слабая
При тяжелой преэклампсии в случае доношенной беременности рекомендуется досрочное родоразрешение.	Низкое	Сильная
При легкой преэклампсии и легкой форме гестационной гипертензии в случае доношенной беременности рекомендуется индукция родов.	Среднее	Слабая
Женщинам, получающим гипотензивные препараты до родов, рекомендуется продолжить гипотензивную терапию в послеродовом периоде.	Крайне низкое	Сильная
Лечение гипотензивными препаратами рекомендуется в случае тяжелой послеродовой гипертензии.	Крайне низкое	Сильная

Вставка 2. Нерекомендуемые меры профилактики и лечения преэклампсии и эклампсии

Рекомендации	Качество доказательств	Сила рекомендации
Соблюдение домашнего режима не рекомендуется в качестве меры первичной профилактики преэклампсии и гипертензивных нарушений при беременности у женщин, которые входят в группу риска развития данных заболеваний.	Низкое	Слабая
Строгий постельный режим не рекомендуется в качестве меры, повышающей вероятность благоприятного исхода беременности у женщин, страдающих гипертонией (сопровождающейся или не сопровождающейся протеинурией) во время беременности.	Низкое	Слабая
Ограничение потребления соли во время беременности не рекомендуется в качестве меры профилактики преэклампсии и ее осложнений.	Среднее	Слабая
Прием витамина D во время беременности не рекомендуется в качестве меры профилактики преэклампсии и ее осложнений.	Крайне низкое	Сильная
Прием витаминов С и Е (по отдельности или в сочетании друг с другом) не рекомендуется в качестве меры профилактики преэклампсии и ее осложнений.	Высокое	Сильная
Прием диуретиков (в особенности тиазидного ряда) не рекомендуется в качестве средства профилактики преэклампсии и ее осложнений.	Низкое	Сильная
Использование кортикостероидов в целях лечения женщин с HELLP-синдромом не рекомендуется.	Крайне низкое	Слабая

1. Предпосылки

От гипертензивных нарушений при беременности страдают около 10% беременных женщин по всему миру (1, 2). Эта группа заболеваний и патологий включает в себя преэклампсию, эклампсию, гестационную гипертензию и хроническую гипертензию (2). Гипертензивные нарушения при беременности являются одной из важнейших причин серьезных заболеваний, длительной инвалидности и летального исхода у матерей и младенцев (1—3). В странах Азии и Африки около одной десятой от общего числа всех материнских смертей связаны с гипертензивными нарушениями при беременности, в то время как в странах Латинской Америки подобные осложнения (3) являются причиной четверти всех материнских смертей. Большинство летальных исходов, вызванных гипертензивными нарушениями (4), можно избежать при условии, что женщинам, страдающим от подобных осложнений, будет оказана своевременная и эффективная медицинская помощь. Оптимизация медицинской помощи с целью профилактики и лечения гипертензивных нарушений у женщин — это важный шаг на пути к достижению целей, сформулированных в «Декларации тысячелетия» ООН.

Преэклампсия относится к числу особо серьезных гипертензивных нарушений в связи с ее воздействием на здоровье матерей и новорожденных. Она является одним из основных факторов материнской и перинатальной смертности и заболеваемости по всему миру. Тем не менее, патогенез преэклампсии на настоящий момент еще не до конца изучен; его связывают с нарушениями процессов плацентации на ранних сроках беременности, за которыми следуют общие воспалительные процессы и прогрессирующая эндотелиальная дисфункция. Помимо этого, существует ряд других факторов неопределенности: диагностика, скрининг и оказание помощи при преэклампсии, равно как и классификация степени тяжести этого нарушения, по-прежнему остаются предметом противоречий. Тем не менее, в соответствии с общепринятой позицией в качестве критериев для выявления преэклампсии могут рассматриваться новые эпизоды гипертензии во время беременности (сопровождающиеся стойким повышением артериального диастолического давления — >90 мм рт. ст.) и возникновение массивной протеинурии (>0,3 г/24 ч). Несмотря на то, что определенные патофизиологические изменения (напр., нарушение процессов плацентации) возникают в самом начале беременности, гипертензия и протеинурия, как правило, проявляются только во второй половине беременности и присутствуют в 2—8% всех случаев беременности (2).

В числе факторов риска развития преэклампсии следует отметить ожирение, хроническую гипертензию и диабет, а также отсутствие в анамнезе успешных беременностей и родов, подростковые беременности и заболевания, ведущие к гиперплацентации и развитию крупной плаценты (напр.,

в случае беременности двойней). Преэклампсия, как правило, классифицируется как легкая или тяжелая. В большинстве медицинских учреждений преэклампсия классифицируется как тяжелая в случае, если присутствует одна или несколько следующих патологий: тяжелая гипертензия, массивная протеинурия или выраженная органная недостаточность у матери. В ряде регионов мира раннее начало преэклампсии (до наступления 32—34 недели беременности) и перинатальная заболеваемость плода используются в качестве независимых критериев для определения случаев тяжелой эклампсии. Тяжелые случаи эклампсии могут приводить к смерти матери, при этом переход от легкой к тяжелой эклампсии может быть быстрым, неожиданным и иногда молниеносным. Первичная профилактика преэклампсии является предметом споров и активных научных исследований, в рамках которых особое внимание уделяется применению противовоспалительных препаратов и питательных микроэлементов, в том числе кальция, витамина D и витаминов-антиоксидантов C и E. Единственным безусловно эффективным методом лечения преэклампсии является прерывание беременности / рождение плода и последа, хотя у некоторых женщин с преэклампсией может наблюдаться временное ухудшение в послеродовом периоде. Оказание помощи женщинам с преэклампсией имеет целью минимизацию дальнейших осложнений, связанных с беременностью, предотвращение необоснованного преждевременного родоразрешения и повышение числа благоприятных исходов у матерей и младенцев (2).

Отсрочка прерывания беременности создает риск прогрессирования преэклампсии, что в конечном итоге может привести к развитию фетоплацентарной недостаточности и органной недостаточности у матери. Эти патологические состояния однозначно относятся к числу факторов повышенного риска материнской и перинатальной смертности. Органная недостаточность у матери, вызванная преэклампсией, может иметь множество клинических признаков, среди которых эклампсия и HELLP-синдром (гемолиз + повышение активности ферментов печени + низкое содержание тромбоцитов). Эклампсия характеризуется возникновением генерализованных судорожных припадков у женщин с преэклампсией, при условии что генерализованные тонико-клонические судороги не вызваны другими причинами (напр., эпилепсией). Как и в случае с преэклампсией, патогенез эклампсии во многом не ясен. Она развивается у 5—8% женщин, страдающих преэклампсией и проживающих в развивающихся странах (2, 5). HELLP-синдром возникает у 10—20% женщин, страдающих тяжелой формой эклампсии, и сопровождается значительным и масштабным повреждением эндотелиальных клеток. Эклампсия и HELLP-синдром представляют собой важные прогностические факторы последующей органной недостаточности и смертности (2, 6).

Главная цель настоящего руководства состоит в повышении качества медицинской помощи и улучшении исходов для женщин, страдающих от преэклампсии и ее основных осложнений (напр., эклампсии). Целевая аудитория настоящего руководства включает в себя акушеров-гинекологов, сестер-акушерок, врачей общей практики, руководителей медицинских учреждений и руководителей сферы здравоохранения; в первую очередь, данное руководство адресовано представителям медицинских учреждений, испытывающих нехватку ресурсов. Руководство основано на доказательствах и охватывает ряд вопросов, связанных с оказанием помощи при преэклампсии и эклампсии. По мнению членов международной междисциплинарной группы, в состав которой вошли работники области здравоохранения, потребители и иные заинтересованные лица, эти темы относятся к числу вопросов повышенной важности. Настоящий документ не должен рассматриваться как всеобъемлющее руководство по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии.

2. Методы

Настоящее руководство представляет собой результат нормативной деятельности ВОЗ, направленной на более широкое использование научно обоснованных методов и программ во всех странах мира. Они являются частью научно-практического проекта под названием GREAT («Разработка руководств, приоритеты в области научных исследований, синтез доказательств, передача знаний») (7) и подготовлены в соответствии со стандартизированными процедурами, закрепленными в «Пособии ВОЗ по составлению руководств» (8). Вкратце, процесс составления руководства включает следующие стадии: (i) определение приоритетных вопросов и исходов; (ii) сбор доказательств; (iii) оценка и синтез доказательств; (iv) формулировка рекомендаций; (v) планирование распространения и внедрения, оценка результатов внедрения и обновление.

В первую очередь была создана координационная группа по подготовке руководства, в которую

вошли представители Департамента ВОЗ по репродуктивному здоровью и научным исследованиям, Департамента ВОЗ по обеспечению безопасной беременности и Департамента ВОЗ по питанию для здоровья и развития, а также два внешних эксперта (см. приложение 1). Эта группа подготовила перечень вопросов и исходов, связанных с профилактикой и лечением преэклампсии и эклампсии. Затем, посредством онлайн-опроса, ВОЗ провела консультацию с группой заинтересованных лиц из различных стран мира (включая сестер-акушерок, врачей-акушеров, неонатологов, ученых, экспертов по обобщению экспериментальных данных, экспертов по программам в области здравоохранения и представителей потребителей) с целью анализа предварительных вопросов и исходов и определения наиболее приоритетных из них (первая онлайн-консультация). Цель консультации состояла в рассмотрении перечисленных в проекте вопросов и исходов и определении их приоритетности. Заинтересованные лица комментировали значимость включенных в проект вопросов и исходов и определяли их важность по шкале от 1 до 9 баллов. В данном контексте «критически важный вопрос или исход» определялся как вопрос или исход, получавший в среднем 7 или более баллов. Вопросы и исходы, получавшие от 4 до 6 баллов, считались «важными, но не критическими», а получавшие менее 4 баллов — не считались важными в рамках настоящего руководства. Заинтересованным лицам из международной группы предлагалось пересматривать вопросы или предлагать новые вопросы и исходы. Ответы на онлайн-опрос анализировались координационной группой по подготовке руководства. Вопросы и исходы, получившие оценку «критически важные», были включены в сферу интересов настоящего документа с целью градации и формулировки рекомендаций для обеспечения соответствия формату PICo (популяция, вмешательство, сравнения и исходы). Средние балльные оценки исходов, присвоенные заинтересованными лицами из разных стран и внешними экспертами в ходе онлайн-опроса, представлены в приложении 2.

Источниками доказательств для рекомендаций являлись Кокрановские систематические обзоры рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ)². На основании перечня отобранных вопросов и исходов координационная группа по подготовке руководства выбирала соответствующие Кокрановские систематические обзоры и определяла необходимость их обновления. Значимые и потенциально значимые Кокрановские систематические обзоры, которые были сочтены устаревшими, обновлялись с помощью специфических стандартных стратегий поиска данных. Обзор считался устаревшим, если последний поиск новых испытаний выполнялся не менее двух лет назад либо если имелись нуждающиеся в оценке значимые исследования, выявленные с помощью стандартных методов поиска

² Предпечатной редакционной проверкой Кокрановских обзоров занимаются три рецензента (редактор и два внешних референта-эксперта, которые не входят в состав редакционной коллегии) и статистический консультант группы. (<http://www.cochrane.org/cochrane-reviews>). В Кокрановском руководстве по подготовке систематических обзоров медицинских вмешательств подробно описывается процесс подготовки и проведения Кокрановских систематических обзоров, посвященных последствиям медицинских вмешательств.

Кокрановской группы по беременности и родам. Авторам устаревших обзоров предлагалось обновить свои работы. Возможностью осуществить обновление в течение установленного срока располагали не все авторы, поэтому авторы обзоров, имевшие возможность провести эту работу в срок, и члены координационной группы по подготовке руководства обновляли систематические обзоры совместно. Стратегии поиска, использовавшиеся для отбора испытаний, а также конкретные критерии включения и исключения испытаний описаны в отдельных систематических обзорах.

В целях единообразной обработки всех систематических обзоров, из которых были получены доказательства для настоящего руководства, использовались следующие стандартные процедуры. Во-первых, от Кокрановской группы по беременности и родам было получено современное программное обеспечение REVMAN. Затем файл REVMAN был модифицирован в соответствии с приоритетными сравниваемыми параметрами (сравнения и исходы, неактуальные для данного руководства, были исключены). Следующий шаг заключался в экспорте файла REVMAN в программное обеспечение GRADE и применении критериев GRADE для практической оценки полученных научных данных. На последнем этапе для каждого сравнения были подготовлены профили доказательств (таблицы GRADE). Для обработки и обмена электронными файлами использовалась система управления онлайн-контентом «Система подготовки руководств», предусмотренная в рамках проекта GREAT.

Стандартизированные критерии, использовавшиеся для оценки доказательств, и таблицы GRADE **не включены в настоящий документ** (однако для удобства поиска указаны номера таблиц с префиксом EB). Таблицы и критерии опубликованы в отдельном документе, озаглавленном «Рекомендации ВОЗ по оказанию помощи при преэклампсии и эклампсии: доказательная база» (*WHO recommendations for pre-eclampsia and eclampsia: evidence base*) (www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/index.html).

Каждая таблица GRADE относится к одному конкретному вопросу или сравнению. Доказательства, представленные в таблицах GRADE, были извлечены из более крупного массива данных, полученных в основном из Кокрановских обзоров, в которых во многих случаях содержатся множественные сравнения (таблицы EB 1—53). В некоторых таблицах GRADE данные представлены не для всех критических исходов. Это объясняется отсутствием данных по таким исходам в Кокрановских обзорах. Исходные данные, составляющие основу таблиц GRADE, также не включены в данный документ, однако могут быть предоставлены по запросу исследователям, интере-

сующимся процессами составления таблиц GRADE. Для подготовки проекта рекомендаций координационная группа по подготовке руководства использовала информацию, представленную в таблицах GRADE. Соответствующие балансовые таблицы представлены в документе, подготовленном с учетом имеющихся доказательств (таблицы EB 54—59).

Для рассмотрения и окончательного утверждения проекта рекомендаций и доказательств (включая таблицы GRADE) была проведена предварительная онлайн-консультация. Проекты документа и рекомендаций были представлены вниманию широкого круга заинтересованных лиц из различных стран мира, которые направляли свои комментарии по электронной почте или путем участия в онлайн-опросе. После этой предварительной онлайн-консультации в штаб-квартире ВОЗ в Женеве (Швейцария) 7—8 апреля 2011 г. состоялось соответствующее заседание (техническая консультация ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии). В состав участников консультации вошла часть международной группы экспертов, принимавшей участие в онлайн-консультации; другим экспертам также было предложено участвовать в этом техническом заседании (список участников см. в приложении 1). Проект рекомендаций и подтверждающих документов был предоставлен участникам технической консультации заранее.

Заявление участников технической консультации ВОЗ о конфликте интересов

В соответствии с регламентом ВОЗ перед началом заседания ВОЗ все эксперты обязаны представить заявление о конфликте интересов. Перед началом заседания все члены координационной группы по подготовке руководства представили заявление о конфликте интересов на стандартном бланке ВОЗ. Перед окончательным утверждением состава группы и рассылки приглашений заявления были рассмотрены координационной группой при сотрудничестве с Юридическим департаментом ВОЗ.

Во вставке 1 (приложение 1) представлен краткий обзор соответствующих заявлений о конфликте интересов. В начале заседания приглашенные эксперты также сделали устное заявление о потенциальном конфликте интересов. Меры в отношении конфликта интересов принимались в соответствии с «Руководством ВОЗ по представлению заявления о конфликте интересов (эксперты ВОЗ)». Было одобрено полномасштабное участие всех без исключения экспертов.

Принятие решений в ходе технической консультации

Планировалось, что участники технической консультации рассмотрят все рекомендации, подготовленные координационной группой по подготовке руководства, и будут стремиться к консенсусу, определявшемуся как согласие квалифицированного большинства участников (три четверти голосов) при условии отсутствия категорического несогласия остальных участников. Категорическое несогласие должно быть отмечено в руководстве. При невозможности достижения консенсуса оспариваемая рекомендация (или любое другое решение) выносилась на голосование. Рекомендация (или решение) считалась принятой, если за нее проголосовало простое большинство (более половины) участников, за исключением случаев, когда несогласие было связано с вопросами безопасности. В таких случаях Секретариат ВОЗ мог принять решение не выносить рекомендацию.

Сотрудники ВОЗ, присутствовавшие на заседании, а также другие внешние технические эксперты, участвовавшие в сборе и оценке доказательств, к голосованию не допускались. Если вынесенный на голосование вопрос касался первичных исследований или систематических обзоров, проведенных или выполненных участниками, заявившими о наличии академического конфликта интересов, то такие участники допускались к дискуссии, но не к голосованию по соответствующим вопросам. Помимо научных данных и качества доказательств при формулировании окончательных рекомендаций учитывались вопросы применимости рекомендаций, стоимости и другие аспекты.

Сила каждой рекомендации определялась в ходе технической консультации на основании методологии GRADE. По умолчанию, сила обсуждаемых рекомендаций изначально соответствовала качеству доказательств (т. е. на момент начала обсуждения сильные рекомендации основывались на доказательствах «среднего» и «высокого» качества, а слабые рекомендации основывались на доказательствах «низкого» и «крайне низкого» качества). Помимо качества доказательств при определении силы итоговой рекомендации учитывались следующие факторы: ценности и предпочтения, масштаб воздействия, баланс преимуществ и недостатков, использование ресурсов и практическая реализуемость каждой рекомендации. Для документации и синтеза этих факторов, а также фиксации причин изменения принимаемой по умолчанию силы рекомендаций использовались балансовые таблицы (таблицы 54—59 EB). В случаях, когда изменение статуса рекомендации, признанной сильной по умолчанию, производилось в связи с ценностями и предпочтениями участников, соответствующие причины отражались в балансовых таблицах.

Подготовка и рецензирование документов

Для серии руководств, предусмотренных в рамках проекта ВОЗ GREAT, был создан шаблон отчетов для руководства. Этот шаблон использовался при подготовке настоящего документа. Перед технической консультацией координационная группа по подготовке руководства составила предварительную версию этого документа, включая проекты рекомендаций. Участники технической консультации, состоявшейся в Женеве, получили проекты рекомендаций и сопроводительную документацию за 10 дней до заседания. Проекты руководства были также направлены для рецензирования значительному числу заинтересованных лиц из различных стран мира, которым было также предложено принять участие в онлайн-опросе, посвященном проектам рекомендаций (предварительная онлайн-консультация). Отзывы рецензентов были тщательно проанализированы координационной группой по подготовке руководства, а предложения, признанные значимыми, были включены в документ или рекомендованы для дальнейшего обсуждения в рамках заседания. Члены координационной группы по подготовке руководства воздержались от внесения существенных изменений в область применения (т. е. дальнейшего расширения области применения руководства). Комментарии и отзывы участников, полученные в ходе предварительной онлайн-консультации, были вынесены на обсуждение в рамках заседания, а затем включены в документ в установленном порядке. Формулировки предварительного документа корректировались в ходе заседания по итогам обсуждения среди участников и с учетом отзывов, полученных в рамках предварительной онлайн-консультации. После заседания члены координационной группы по подготовке руководства привели предварительную версию документа в соответствие с результатами дискуссий и решениями участников. Пересмотренная версия в электронном виде была направлена на утверждение участникам технической консультации.

3. Результаты

В первом онлайн-опросе по вопросам руководства приняли участие 50 заинтересованных лиц из всех шести регионов ВОЗ. Полученные комментарии были использованы для внесения изменений в вопросы и исходы руководства. В приложении 2 (таблица 1) приводятся средние оценки, присвоенные вопросам руководства внешними экспертами. В качестве источников доказательств по отобранным вопросам было выбрано в общей сложности 19 систематических обзоров (в том числе Кокрановских систематических обзоров). В целом, по итогам работы в документ «Рекомендации ВОЗ по оказанию помощи при преэклампсии и эклампсии: доказательная база» были подготовлены и включены 54 таблицы GRADE. В следующем разделе представлены описательные заключения и научно обоснованные рекомендации. В предварительной онлайн-консультации приняли участие 173 заинтересованных лица (из всех регионов ВОЗ), а в технической консультации ВОЗ участвовали 25 экспертов.

4. Доказательства и рекомендации

Покой как средство профилактики и лечения преэклампсии

Покой как средство профилактики преэклампсии и ее осложнений

Данные об эффективности такой меры, как соблюдение покоя, и рекомендации о снижении физической активности с целью профилактики преэклампсии и ее осложнений получены из одного Кокрановского систематического обзора, в котором были проанализированы итоги двух небольших испытаний с участием 106 женщин с нормальным артериальным давлением, входивших в группу умеренного риска развития преэклампсии (9). В одном из испытаний (32 участницы) сравнивались показатели участниц, которым был предписан постельный режим на левом боку в течение 4 часов в день (на дому), и участниц, чья физиче-

ская активность не подвергалась ограничениям, а во втором исследовании (74 участницы) сравнивались показатели женщин, которые должны были находиться в состоянии покоя по 15 минут дважды в день (на дому) и получали нутритивную поддержку, и тех, кто принимал плацебо и не испытывал никаких ограничений физической активности. Ни в одном из двух испытаний не проводилась оценка каких-либо критических исходов. В ходе обоих испытаний были выявлены случаи гестационной гипертензии и преэклампсии, которые послужили в качестве промежуточных исходов для настоящей рекомендации. При сравнении показателей участниц, которые ежедневно находились в состоянии покоя в домашних условиях, и тех, чья физическая активность не ограничивалась, у первых было выявлено значительное снижение риска развития преэклампсии (1 испытание, 32 женщины, относительный риск (ОР) — 0,05, 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,00—0,83), но при этом не было выявлено никаких статистических различий в отношении риска гестационной гипертензии (1 испытание, 32 женщины, ОР 0,25, 95% ДИ 0,03—2,00) (табл. EB 1). По сравнению с женщинами, которые не ограничивали свою физическую активность и принимали плацебо, у участниц, находившихся в состоянии покоя на дому и получавших нутритивную поддержку, было зафиксировано значительное сокращение случаев обоих промежуточных исходов (гестационная гипертензия: 1 испытание, 74 женщины, ОР 0,15, 95% ДИ 0,04—0,63; преэклампсия: 1 испытание, 74 женщины, ОР 0,12, 95% ДИ 0,03—0,51) (табл. EB 2). Выводы по данным промежуточным исходам признаны неопределенными в связи чрезвычайно небольшим объемом выборки и недостатком данных.

Постельный режим как средство лечения гипертензии у беременных

Данные об эффективности различных форм постельного режима как меры, повышающей вероятность благоприятного исхода беременности у женщин, страдающих гипертензией, получены из одного Кокрановского систематического обзора, в котором были проанализированы четыре рандомизированных контролируемых испытания (10). Эти испытания были относительно небольшими, общее число участниц соста-

вило 449. Три из четырех испытаний были признаны авторами Кокрановского обзора высококачественными. В двух испытаниях (145 женщин) сравнивались результаты соблюдения женщинами с преэклампсией строгого и нестрогого постельного режима в условиях стационара, а в двух других (304 участницы) сопоставлялись показатели женщин, соблюдавших нестрогий постельный режим в условиях стационара, и женщин, сохранявших нормальную активность в домашних условиях, при гипертензии без протеинурии. При сравнении эффективности строгого и нестрогого постельного режима в условиях стационара не было выявлено никаких статистически значимых различий с точки зрения критичных исходов, к которым относятся эклампсия (1 испытание, 105 женщин, ОР 0,33, 95% ДИ 0,01—7,85), перинатальная смертность (2 испытания, 145 женщин; ОР 1,07, 95% ДИ 0,52—2,19) поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии (1 испытание, 105 женщин; ОР 0,75, 95% ДИ 0,49—1,17) (табл. ЕВ 3). При сравнении эффективности нестрогого постельного режима в условиях стационара и нормальной активности в домашних условиях также не было выявлено никаких статистически значимых различий с точки зрения критичных исходов, к которым относятся перинатальная смертность (1 испытание, 218 женщин; ОР 1,96, 95% ДИ 0,18—21,34), поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии (1 испытание, 218 женщин; ОР 0,82, 95% ДИ 0,37—1,81) и преэклампсия (1 испытание, 218 женщин; ОР 0,98, 95% ДИ 0,80—1,20) (табл. ЕВ 4).

Рекомендации

1. Соблюдение домашнего режима не рекомендуется в качестве меры первичной профилактики преэклампсии и гипертензивных нарушений при беременности у женщин, которые входят в группу риска развития данных расстройств.
 - (Доказательства низкого качества. Слабая рекомендация.)
2. Строгий постельный режим не рекомендуется в качестве меры, повышающей вероятность благоприятного исхода беременности у женщин, страдающих гипертензией (сопровождающейся или не сопровождающейся протеинурией) во время беременности.

- (Доказательства низкого качества. Слабая рекомендация.)

Примечания

- a. Члены группы по составлению руководства признали, что в определенных ситуациях некоторым женщинам может быть предписано состояние покоя (в той или иной форме) в домашних условиях или в стационаре. Вышеуказанные рекомендации не затрагивают предписаний, касающихся общей физической активности и ручной или офисной работы.
- b. Женщины могут нуждаться в госпитализации по иным причинам, помимо необходимости соблюдения постельного режима, напр., для мониторинга состояния матери и плода. Члены группы по составлению руководства согласились с тем, что госпитализация беременной для мониторинга состояния матери и плода является ресурсоемкой и должна расцениваться как приоритетная тема научных исследований и последующих рекомендаций.

Ограничение потребления соли во время беременности в целях профилактики преэклампсии

Доказательства по поводу влияния характера потребления соли на риски развития преэклампсии и сопутствующих осложнений получены из одного Кокрановского систематического обзора, в котором были проанализированы два рандомизированных контролируемых испытания, проведенных в Нидерландах с участием 603 женщин (11). Участницами обоих испытаний являлись первородящие женщины, у которых на момент начала исследований наблюдалось нормальное артериальное давление. В обоих испытаниях проводилось сравнение показателей женщин, следовавших рекомендации ограничить потребление соли (20 ммоль/день или 50 ммоль/день), и женщин, сохранивших обычный режим питания. В ходе испытаний не было выявлено каких-либо статистически значимых различий с точки зрения критических (и промежуточных) исходов, к которым относятся преэклампсия (2 испытания, 603 женщины, ОР 1,11, 95% ДИ 0,49—1,94), перинатальная смертность (2 испытания, 409 женщин, ОР 1,92, 95% ДИ 0,18—21,03), поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии (1 испытание, 361 женщина; ОР 0,98, 95% ДИ 0,69—1,40), оценка состояния новорожденного по шкале Апгар ниже 7 на 5-й минуте жизни (1 испытание, 361 женщина; ОР 1,37, 95% ДИ 0,53—3,53) (табл. EB 5). Несмотря на отсутствие каких-либо серьезных ограничений в отношении качества исследований, включенных в обзор, в связи с относительно небольшим числом участниц и незначительным количеством эпизодов общую оценку можно признать недостаточно точной.

Рекомендации

3. Ограничение потребления соли во время беременности не рекомендуется в качестве меры профилактики преэклампсии и ее осложнений.

- (Доказательства среднего качества. Слабая рекомендация.)

Примечания

- Члены группы по составлению руководства согласились с необходимостью популяризации принципов здорового питания среди населения в целом и беременных женщин в частности.
- Члены группы пришли к выводу, что отказ от излишнего потребления соли является одним из принципов здорового питания.

Прием препаратов кальция в целях профилактики преэклампсии и ее осложнений

Кокрановский систематический обзор, в котором были проанализированы 13 рандомизированных контролируемых испытаний с участием 15 730 женщин, был посвящен эффективности стандартного (ежедневного) приема не менее чем 1 г кальция в качестве средства профилактики преэклампсии и ее побочных эффектов (12). 96,2% от общего числа женщин, принявших участие в испытаниях, входили в группу низкого риска развития преэклампсии, и у более 70% из них исходно наблюдался низкий уровень потребления кальция с пищей (менее 900 мг в день). В ходе всех испытаний в рамках обзора сравнивались показатели женщин, получавших препараты кальция, и группы, получавшей плацебо или не получавшей никакого лечения. Во всех испытаниях дополнительная ежедневная доза кальция составляла от 1,5 до 2 г.

У всех женщин, независимо от изначальной степени риска развития преэклампсии и уровня потребления кальция, прием препаратов кальция снизил риск развития преэклампсии более чем в два раза по сравнению с теми, кто принимал плацебо (13 испытаний, 15 730 женщин, ОР 0,45, 95% ДИ 0,31—0,65). У женщин с незначительным риском развития преэклампсии снижение риска составило 41% (8 испытаний, 15 143 женщины; ОР 0,59, 95% ДИ 0,41—0,83), причем самое значительное снижение (78%) наблюдалось у участниц с высоким риском гипертензивных нарушений (5 испытаний, 587 женщин; ОР 0,22, 95% ДИ 0,12—0,42) (табл. EB 6). Результаты испытаний, оценивающих показатели женщин с низким риском развития преэклампсии, носили очень разнородный характер, что может быть связано с различиями в изначальном уровне потребления кальция или с небольшим объемом выборки. Значительное снижение риска развития преэклампсии (64%) было выявлено в восьми испытаниях с участием женщин или отдельных популяций с исходным низким уровнем потребления кальция (10 678 женщин; ОР 0,36, 95% ДИ 0,20—0,65), в то время как в четырех испытаниях не было обнаружено какого-либо статистически значимого снижения риска развития преэклампсии у женщин или популяций, отличавшихся достаточным уровнем потребления кальция (5022 женщины; ОР 0,62, 95% ДИ 0,32—1,20) (табл. EB 7).

Среди женщин или популяций с низким уровнем потребления кальция наблюдалось среднее снижение риска с точки зрения сочетанного исхода, к которому относятся материнская смертность или высокий уровень тяжелых заболеваний среди женщин, получавших препараты кальция, по сравнению с группой плацебо (4 испытания, 9732 женщины, ОР 0,80, 95% ДИ 0,65—0,97). В целом,

статистически значимое увеличение коэффициента рисков развития HELLP-синдрома чаще наблюдалось у женщин, получавших препараты кальция, нежели у группы, получавшей плацебо (2 испытания, 12 901 женщина; ОР 2,67, 95% ДИ 1,05—6,82). С точки зрения критичных (и промежуточных) исходов, представлявших интерес для данного обзора, никаких статистически значимых различий между двумя группами выявлено не было: эклампсия (3 испытания, 13 425 женщин; ОР 0,73, 95% ДИ 0,41—1,27); материнская смертность (1 испытание, 8312 женщин; ОР 0,17, 95% ДИ 0,02—1,39); поступление матери в отделение интенсивной терапии (1 испытание, 8312 женщин; ОР 0,84, 95% ДИ 0,66—1,07); мертворождение или смерть до выписки из больницы (11 испытаний, 15 665 женщин, ОР 0,90, 95% ДИ 0,74—1,09); поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии (4 испытания, 13 406 женщин, ОР 1,05, 95% ДИ 0,94—1,18) (табл. EB 6 и 7).

Рекомендации

4. Всем женщинам, проживающим в регионах, где наблюдается низкий уровень потребления кальция с пищей, в целях профилактики преэклампсии во время беременности рекомендуется принимать препараты кальция (ежедневная доза должна составлять 1,5—2,0 г элементарного кальция). Эти рекомендации предназначены для всех женщин, и в первую очередь для тех, кто относится к группе высокого риска развития преэклампсии.
 - (Доказательства среднего качества. Сильная рекомендация.)

Примечания

- a. Члены группы по составлению руководства согласились с необходимостью популяризации принципов здорового питания среди населения в целом и беременных женщин в частности.
- b. Члены группы пришли к выводу о том, что адекватное потребление кальция является одним из принципов здорового питания. Имеющиеся доказательства подтверждают теорию о том, что потребление препаратов кальция снижает риск развития преэклампсии за счет компенсации дефицита кальция в пищевом рационе. Препараты кальция не являются лекарственным средством. У некоторых популяций факторы, препятствующие увеличению потребления кальция с пищей, могут быть более значительными, чем факторы, ограничивающие возможность обеспечения беременных женщин препаратами кальция. Члены группы по составлению руководства отметили, что определение уровня потребления кальция в индивидуальном

порядке является непростой задачей. В связи с этим группа по составлению руководства адресовала данную рекомендацию в первую очередь популяциям, проживающим в географических регионах с традиционно низким уровнем кальция в рационе.

- c. К группе повышенного риска развития преэклампсии относятся женщины, у которых в анамнезе присутствуют один или несколько следующих факторов риска: возникновение преэклампсии при предыдущих беременностях, сахарный диабет, болезни почек, аутоиммунные заболевания, многоплодная беременность. Этот список не является исчерпывающим и может быть скорректирован/дополнен в соответствии с местными эпидемиологическими данными по преэклампсии.
- d. Члены группы по составлению руководства пришли к выводу о том, что у популяций с адекватным уровнем кальция в рационе потребление дополнительных препаратов кальция не повышает вероятность благоприятного исхода беременности в связи с преэклампсией и гипертензивными нарушениями при беременности.
- e. Члены группы также рассмотрели особенности взаимодействия препаратов кальция и железа, отметив, что эти препараты не следует принимать одновременно. Оптимальный интервал между приемами должен составлять несколько часов (напр., утро и вечер). Что касается оптимальных сроков для начала приема препаратов кальция, то в большинстве испытаний Кокрановского обзора участницы начинали принимать их на 20-й неделе беременности.
- f. Дополнительные вопросы по поводу потребления кальция и иных осложнений, связанных с беременностью, следует направлять в адрес Консультативной группы экспертов ВОЗ в области питания (NUGAG).

Комментарий

Один из членов группы по составлению руководства (д-р Петер фон Даделъсцен) обратился с просьбой отметить в протоколе факт его несогласия с вышеуказанной рекомендацией. Он полагает, что, несмотря на наличие доказательств того, что прием препаратов кальция снижает риск развития преэклампсии у женщин, входящих в популяции с низким уровнем потребления кальция, в действительности кальций может воздействовать на таких женщин как гипотензивное средство, уменьшая число случаев гипертензии и, как следствие, частоту диагностирования преэклампсии (то есть гипертензии с протеинурией при беременности). Иными

словами, д-р Петер фон Дадельсцен обеспокоен тем, что прием препаратов кальция может маскировать развитие преэклампсии, а также тем, что гипотензивное воздействие кальция не способно снизить частоту осложнений при преэклампсии, даже если из диагноза «тяжелая преэклампсия» будет исключена «массивная протеинурия».

Прием витамина D

Кокрановский систематический обзор, в котором были проанализированы шесть рандомизированных контролируемых испытаний с участием 1023 женщин, был посвящен влиянию витамина D на благоприятный исход беременности при изолированном приеме или в сочетании с другими витаминами и минералами, включая кальций (13). В ходе пяти испытаний с участием 623 женщин сравнивались показатели участниц, принимавших отдельно витамин D, и тех, кто не принимал витамин D или принимал плацебо. Помимо этого, в еще одном испытании, в котором приняли участие 400 женщин, оценивалась эффективность витамина D и кальция в сравнении с отсутствием приема этих препаратов. Обычная доза витамина D при ежедневном приеме составляла 800—1200 МЕ. В одном испытании стандартная доза витамина D составляла 800 МЕ, в трех — 1000 МЕ, и еще в одном — 1200 МЕ ежедневно. Лишь в одном испытании (400 женщин) были сделаны выводы по поводу преэклампсии: женщины, получавшие 1200 МЕ витамина D и 375 мг элементарного кальция ежедневно, были так же подвержены риску развития преэклампсии, как и женщины не получавшие этих препаратов (ОР 0,67; 95% ДИ 0,33—1,35). Что касается других состояний, то в ходе испытаний не удалось выявить значимых различий между группами с точки зрения таких исходов, как побочные эффекты / нефритический синдром (1 испытание, 400 женщин; ОР 0,17, 95% ДИ 0,01—4,06), мертворождение (1 испытание, 400 женщин; ОР 0,17, 95% ДИ 0,01—4,06), смерть новорожденного (1 испытание, 400 женщин; ОР 0,17, 95% ДИ 0,01—4,06), у женщин, получавших витамин D, в сравнении с теми, кто не получал витамин D или получал плацебо. Исследования, касающиеся материнской смертности, поступления новорожденного в отделение интенсивной терапии / отделение особого ухода или балльной оценки по шкале Апгар, отсутствуют (табл. EB 8).

Рекомендация

5. Прием витамина D во время беременности не рекомендуется в качестве меры профилактики преэклампсии и ее осложнений.
 - (Доказательства крайне низкого качества. Сильная рекомендация.)

Примечание

- a. Члены группы по составлению руководства отметили, что в настоящее время проводится ряд исследований по данной теме, способных повлиять на доказательную базу в будущем. Члены группы также выразили обеспокоенность в связи с недостаточностью доказательств относительно безопасности приема витамина D во время беременности и настоятельно рекомендовали воздерживаться от приема витамина D с целью профилактики преэклампсии при беременности.

Прием антиоксидантов в целях профилактики преэклампсии и ее осложнений

Доказательства в отношении различных эффектов приема антиоксидантов как средства профилактики преэклампсии и сопутствующих осложнений, получены из одного Кокрановского систематического обзора, в котором были проанализированы 15 рандомизированных контролируемых испытаний с участием 22 359 женщин (14). В ходе большинства испытаний сравнивалась эффективность одного или более витаминов (как правило, сочетания витаминов С и Е) с плацебо. При сравнении антиоксидантов с плацебо не было выявлено статистически значимых различий с точки зрения критичных (и промежуточных) исходов для матери, к которым относятся преэклампсия (15 испытаний, 20 748 женщин; ОР 0,94, 95% ДИ 0,82—1,07), тяжелая преэклампсия (6 испытаний, 16 341 женщина; ОР 1,01, 95% ДИ 0,85—1,19), материнская смертность (8 испытаний, 19 586 женщин; ОР 0,60, 95% ДИ 0,14—2,51), серьезные заболевания у матери (3 испытания, 4523 женщины; ОР 1,22, 95% ДИ 0,39—3,81), гестационная гипертензия (10 испытаний, 1028 женщин; ОР 1,02, 95% ДИ 0,85—1,23) и тяжелая гипертензия (4 испытания, 7990 женщин; ОР 1,02, 95% ДИ 0,80—1,31). У женщин, принимавших антиоксиданты, по сравнению с группой, принимавшей плацебо, наблюдался повышенный коэффициент риска приема гипотензивных препаратов внутривенно (1 испытание, 2395 женщин; ОР 1,94, 95% ДИ 1,07—3,53). В ходе испытаний не было выявлено каких-либо статистических различий с точки зрения критичных (и промежуточных) исходов для младенцев, как то: младенческая смертность (8 испытаний, 19 782 женщины; ОР 0,97, 95% ДИ 0,82—1,13), поступление новорожденного в отделение для особого ухода (4 испытания, 14 926 женщин; ОР 1,02, 95% ДИ 0,95—1,10), оценка состояния новорожденного по шкале Апгар ниже 7 на 5-й минуте жизни (2 испытания, 3492 женщины; ОР 1,25, 95% ДИ 0,79—2,00). При оценке различных уровней риска развития

преэклампсии и сроков беременности участниц в начале испытаний с точки зрения этих исходов не было выявлено каких-либо преимуществ антиоксидантов перед плацебо (табл. EB 9).

Рекомендация

6. Прием витаминов С и Е (по отдельности или в сочетании друг с другом) не рекомендуется в качестве меры профилактики преэклампсии и ее осложнений.

- (Доказательства высокого качества. Сильная рекомендация.)

Прием антитромбоцитарных препаратов в целях профилактики преэклампсии

Данные об эффективности антитромбоцитарных препаратов, таких как аспирин и дипиридамо́л, в качестве средств профилактики преэклампсии и сопутствующих осложнений, получены из одного Кокрановского систематического обзора, в котором были проанализированы 60 рандомизированных контролируемых испытаний с участием 37 720 женщин (15). Большинство испытаний являлись относительно небольшими, и лишь в девяти из них приняла участие 1000 и более женщин. Участницами испытаний стали беременные женщины, входившие в группу умеренного или высокого риска развития преэклампсии. К группе повышенного риска были отнесены женщины, у которых в анамнезе присутствовал один или несколько следующих факторов риска в сочетании с нормальным артериальным давлением или хронической гипертензией: возникновение тяжелой преэклампсии при предыдущих беременностях, сахарный диабет, хроническая гипертензия, болезни почек, аутоиммунные заболевания. К группе умеренного риска были отнесены женщины, с другими факторами риска развития преэклампсии, напр., первородящие участницы. В большинстве испытаний анализировалась эффективность изолированного приема аспирина в сравнении с плацебо или отсутствием какого-либо лечения.

Антитромбоцитарные препараты как средство первичной профилактики по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

При сравнении воздействия любого антитромбоцитарного препарата, независимо от дозы, продолжительности терапии и сроков начала лечения, и плацебо на женщин, которые на момент начала испытаний имели нормальное артериальное давление,

не было выявлено никаких статистически значимых различий в том, что касается рисков гестационной гипертензии (33 испытания, 20 701 женщина; ОР 0,95, 95% ДИ 0,88—1,03). Этот вывод является справедливым и в отношении женщин с умеренным риском развития преэклампсии, в то время как у женщин, входящих в группу высокого риска, применение антитромбоцитарных препаратов ведет к значительному снижению риска гестационной гипертензии (умеренный риск: 22 испытания, 19 863 женщины; ОР 1,00, 95% ДИ 0,92—1,08; высокий риск: 12 испытаний, 838 женщин; ОР 0,54, 95% ДИ 0,41—0,70). По сравнению с группой плацебо у женщин, получавших антитромбоцитарные препараты, наблюдалось статистически значимое снижение риска развития преэклампсии (44 испытания, 32 750 женщин; ОР 0,82, 95% ДИ 0,76—0,89). Это снижение наблюдалось во всех группах риска, однако наиболее ярко выраженным оно было у женщин с высоким риском развития этого заболевания (умеренный риск: 26 испытаний, 28 629 женщин; ОР 0,86, 95% ДИ 0,78—0,94; высокий риск: 18 испытаний, 4121 женщина; ОР 0,75, 95% ДИ 0,66—0,85).

При изучении иных критичных (и промежуточных) исходов в ходе испытаний не было выявлено никаких статистически значимых различий между двумя группами сравнения: эклампсия (9 испытаний, 22 584 женщины; ОР 0,94, 95% ДИ 0,59—1,48); материнская смертность (3 испытания, 12 709 женщин; ОР 2,57, 95% ДИ 0,39—17,06); отслойка плаценты (16 испытаний, 24 982 женщины; ОР 1,10, 95% ДИ 0,89—1,37); перинатальная смертность (15 испытаний, 16 550 женщин; ОР 0,89, 95% ДИ 0,74—1,08); поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии (15 испытаний, 28 298 женщин; ОР 0,95, 95% ДИ 0,90—1,01) (табл. EB 10).

В испытаниях, в которых при включении в исследование указывался срок беременности, вышеперечисленные выводы были справедливы для женщин, которые начали лечение гестационной гипертензии, преэклампсии и отслойки плаценты как до 20-й недели беременности, так и после нее. Что касается таких факторов, как внутриутробная гибель плода, неонатальная и младенческая смертность, то применение антитромбоцитарных препаратов способствовало статистически значимому снижению этих рисков среди женщин, которые начали лечение до 20-й недели беременности, в то время как для участниц, начавших прием препаратов после 20-й недели, снижение рисков оказалось статистически незначимым (<20 недель: 19 испытаний, 17 666 женщин, ОР 0,82, 95% ДИ 0,69—0,98; >20 недель: 19 испытаний, 11 057 женщин, ОР 0,91, 95% ДИ 0,73—1,13) (табл. EB 11).

Эффективность приема антитромбоцитарных препаратов по сравнению с плацебо оценивалась по трем категориям дозировки [низкодозированный аспирин (ацетилсалициловая кислота): 75 мг/день и менее; высокодозированный аспирин: более 75 мг/день; доза аспирина, превышающая 75 мг/день, в сочетании с дипиридамолом] с точки зрения следующих критических (или промежуточных) исходов: гестационная гипертензия, преэклампсия, отслойка плаценты, внутриутробная гибель плода, неонатальная и младенческая смертность. Как показала оценка, прием низкодозированного аспирина не привел к каким-либо статистически значимым результатам, в то время как высокодозированный аспирин и прием аспирина в дозах, превышающих 75 мг/день, в сочетании с дипиридамолом способствовал статистически значимому снижению рисков гестационной гипертензии. Эффективность антитромбоцитарных препаратов для профилактики преэклампсии по сравнению с плацебо отмечалась для всех трех категорий дозировки и повышалась по мере увеличения дозы (прием 75 мг и менее аспирина ежедневно обеспечивал снижение риска на 12%, в то время как дозы аспирина, превышающие 75 мг/день, в сочетании с дипиридамолом обеспечивали 70% снижение риска). Схожие тенденции по всем трем категориям дозировки наблюдались и в отношении внутриутробной гибели плода, неонатальной и младенческой смертности. Ни для одной из категорий дозировки каких-либо статистически значимых результатов в отношении отслойки плаценты не наблюдалось (табл. EB 12).

Антитромбоцитарные препараты в сравнении с плацебо или отсутствием лечения антитромбоцитарными препаратами при гестационной гипертензии

При сравнении эффективности любых антитромбоцитарных препаратов с плацебо при лечении женщин с гестационной гипертензией в рамках испытаний было выявлено статистически значимое снижение риска развития преэклампсии (5 испытаний, 1643 женщины; ОР 0,60, 95% ДИ 0,45—0,78) и тяжелой преэклампсии (1 испытание, 94 женщины; ОР 0,33, 95% ДИ 0,14—0,75). С точки зрения других критических (или промежуточных) исходов никаких статистически значимых различий выявлено не было: эклампсия (3 испытания, 354 женщины; ОР 0,25, 95% ДИ 0,03—2,24); отслойка плаценты (1 испытание, 94 женщины; ОР 0,35, 95% ДИ 0,01—8,32); внутриутробная гибель плода, неонатальная и младенческая смертность (4 испытания, 1728 женщины; ОР 1,02, 95% ДИ 0,72—1,45); поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии (1 испытание, 94 женщины; ОР 0,52, 95% ДИ 0,05—5,56). Большинство испытаний, в ходе которых были выявлены

данные исходы, являлись небольшими и характеризовались средним риском ошибок, и, следовательно, полученные доказательства отличаются либо низким, либо крайне низким качеством (табл. EB 13).

Рекомендации

7. Женщинам, входящим в группу высокого риска развития преэклампсии, рекомендуется принимать небольшие дозы ацетилсалициловой кислоты (аспирин, 75 мг) в целях профилактики этого заболевания.
 - (Доказательства среднего качества. Сильная рекомендация.)
8. Прием ацетилсалициловой кислоты в небольших дозах (аспирин, 75 мг) в целях профилактики преэклампсии и сопутствующих осложнений следует начинать до 20-й недели беременности.
 - (Доказательства низкого качества. Слабая рекомендация.)

Примечания

- a. К группе повышенного риска развития преэклампсии относятся женщины, у которых имеется один или несколько следующих факторов риска: преэклампсия при предыдущих беременностях, сахарный диабет, болезни почек, аутоиммунные заболевания, многоплодная беременность. Этот список не является полным и может быть скорректирован/дополнен в соответствии с местными эпидемиологическими данными по преэклампсии.
- b. Члены группы по составлению руководства отметили, что если медицинское учреждение не располагает аспирином в таблетках с дозировкой 75 г, то следует использовать дозировку, максимально близкую к 75 г.
- c. Несмотря на то, что были показаны преимущества низкодозированного аспирина при высоком риске преэклампсии, имеющиеся доказательства не позволяют утверждать, что какие-либо подгруппы в группе высокого риска развития преэклампсии смогут улучшить свое состояние за счет приема аспирина.
- d. Члены группы по составлению руководства отметили, что прием антитромбоцитарных препаратов, возможно, целесообразно начинать до 20-й недели беременности (при возможности — уже на 12-й неделе беременности).

Гипотензивные препараты и диуретики

Применение гипотензивных препаратов для лечения слабой или умеренной гипертензии у беременных

В рамках Кокрановского систематического обзора, в котором были проанализированы 46 рандомизированных контролируемых испытаний с участием 4 282 женщин, оценивались потенциальные преимущества, риски и побочные эффекты применения гипотензивных препаратов для лечения слабой или умеренной гипертензии у беременных (16). В ходе испытаний проводилось сравнение применения гипотензивных препаратов с применением плацебо (28 испытаний, 3200 женщин) и других гипотензивных препаратов (19 испытаний, 1282 женщины). 34 из этих 46 испытаний (3480 женщин) проводились в странах со высоким уровнем дохода, а остальные — в странах со средним и низким уровнями дохода. Все эти испытания, как правило, были небольшими: максимальное число участниц составляло 300 женщин. Предметом оценки стала группа гипотензивных препаратов, включающая в себя альфа-агонисты, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, вазодилататоры, кетансерин и глицерил тринитрат. В ходе испытаний применение всех этих препаратов, кроме глицерил тринитрата, осуществлялось исключительно перорально. В большинстве испытаний легкая и умеренная гипертензия определялась как диастолическое артериальное давление, составляющее 90 мм ст. рт. и более, но не превышающее 110 мм рт. ст.

Гипотензивные препараты в сравнении с плацебо или отсутствием лечения гипотензивными препаратами

При сравнении эффективности любых гипотензивных препаратов с плацебо или отсутствием лечения гипотензивными препаратами не было выявлено никаких статистически значимых различий в общем коэффициенте риска с точки зрения критичных (и промежуточных) исходов, как то: преэклампсия (22 испытания, 2702 женщины; ОР 0,97, 95% ДИ 0,83—1,13), тяжелая преэклампсия (2 испытания, 267 женщин; ОР 0,61, 95% ДИ 0,25—1,48), эклампсия (5 испытаний, 578 женщин; ОР 0,34, 95% ДИ 0,01—8,15), HELLP-синдром (1 испытание, 197 женщин; ОР 2,02, 95% ДИ 0,38—10,78), отек легких (1 испытание, 176 женщин; ОР 5,23, 95% ДИ 0,25—107,39), материнская смертность (4 испытания, 376 женщин; ОР 2,85, 95% ДИ 0,30—27,00), перинатальная смертность (20 испытаний, 2382 женщины; ОР 0,96, 95% ДИ 0,60—1,54) и поступление новорожденного

в отделение интенсивной терапии (8 испытаний, 1321 женщина; ОР 1,11, 95% ДИ 0,93—1,32). Тем не менее, побочные эффекты, с которыми было связано прекращение приема или замена препаратов в связи с возникновением побочных эффектов, значительно чаще наблюдались среди пациенток, принимавших гипотензивные препараты, по сравнению с теми, кто получал плацебо (15 испытаний, 1403 женщины; ОР 2,59, 95% ДИ 1,33—5,04) (табл. ЕВ 14).

Если говорить о критичных исходах преэклампсии, то отсутствие преимуществ гипотензивных препаратов по сравнению с плацебо наблюдалось при всех видах гипертензивных нарушений (только гипертензия; гипертензия, сопровождающаяся протеинурией; хроническая гипертензия). В ходе четырех небольших испытаний с участием 725 женщин, получавших блокаторы кальциевых каналов, был выявлен рост коэффициента риска развития преэклампсии (ОР 1,40, 95% ДИ 1,06—1,86), в то время как в восьми испытаниях с участием 883 женщин, принимавших бета-блокаторы, наблюдалось статистически значимое снижение коэффициента риска развития преэклампсии (ОР 0,73, 95% ДИ 0,57—0,94). В отношении такого промежуточного исхода, как общее число случаев внутриутробной гибели плода и неонатальной смертности (включая невынашивание беременности), сходство результатов двух групп сравнения в отношении типов гипертензивных нарушений и срока беременности на момент начала участия в испытании было единообразным (табл. ЕВ 15).

Любые гипотензивные препараты в сравнении с метилдопой

При сравнении применения любых гипотензивных препаратов (преимущественно бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов и/или кетансерина) и применения метилдопы не было выявлено никаких статистически значимых различий с точки зрения следующих критичных (или промежуточных) исходов: преэклампсия (9 испытаний, 804 женщины; ОР 0,81, 95% ДИ 0,57—1,16); общее количество случаев внутриутробной гибели плода и неонатальной смертности (17 испытаний, 1130 женщин; ОР 0,67, 95% ДИ 0,37—1,21); поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии (3 испытания, 379 женщин; ОР 0,94, 95% ДИ 0,68—1,29); нежелательные исходы для матери (4 испытания, 272 женщины; ОР 2,80, 95% ДИ 0,12—67,91) (табл. В16).

Любые гипотензивные препараты в сравнении с блокаторами кальциевых каналов

При сравнении применения любых гипотензивных препаратов (преимущественно бета-блокаторов и глицерила тринитрата) и применения блокаторов кальциевых каналов были выявлены общие схожие риски возникновения следующих критичных (или промежуточных) исходов: преэклампсия (2 испытания, 128 женщин; ОР 2,15, 95% ДИ 0,73—6,38); HELLP-синдром (1 испытание, 100 женщин; ОР 1,50, 95% ДИ 0,26—8,60); общее количество случаев внутриутробной гибели плода и неонатальной смертности, включая невынашивание беременности (2 испытания, 136 женщин; ОР 1,00, 95% ДИ 0,06—15,55); поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии (1 испытание, 99 женщин; ОР 1,47, 95% ДИ 0,44—4,89); нежелательные исходы для матери (2 испытания, 136 женщин; ОР 2,60, 95% ДИ 0,13—50,25) (табл. ЕВ 17).

Применение гипотензивных препаратов для лечения тяжелой гипертензии при беременности

Данные о различиях в степени эффективности разных гипотензивных препаратов, применяемых для коррекции очень высокого артериального давления при беременности, получены из одного обновленного Кокрановского систематического обзора, в котором были проанализированы 29 рандомизированных контролируемых испытаний с участием 3 351 женщины (17). Большинство испытаний были относительно небольшими, и лишь в пяти из них принимало участие более 100 женщин. У большинства участниц на момент присоединения к испытанию диастолическое артериальное давление составляло 100 мм рт. ст. и выше. В ходе указанных испытаний анализировалась эффективность таких гипотензивных препаратов, как гидралазин, блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, нимодипин, никардипин и исрадипин), лабеталол, метилдопа, диазоксид, простациклин, кетансерин, урадипил, сульфатмагния, празозин и изосорбид. Гидралазин сравнивался с другими препаратами в пяти из 13 групп сравнения. В ходе испытаний были выявлены значительные различия, связанные с дозировкой гипотензивных препаратов.

Лабеталол в сравнении с гидралазином

При сравнении эффективности лабеталола и гидралазина для коррекции очень высокого артериального давления у женщин в рамках данных испытаний не было выявлено каких-либо статистически значимых различий для критичных (или промежуточных) исходов: стойкое высокое артериальное давление (2 испытания, 217 женщин;

ОР 1,58, 95% ДИ 0,66—3,77); отек легких у матери (1 испытание, 197 женщин; ОР 3,03, 95% ДИ 0,12—73,49); HELLP-синдром (1 испытание, 197 женщин; ОР 1,01, 95% ДИ 0,15—7,03); олигурия (1 испытание, 197 женщин; ОР 0,51, 95% ДИ 0,09—2,69); внутриутробная гибель плода и неонатальная смертность (4 испытания, 274 женщины; ОР 0,75, 95% ДИ 0,17—3,21); оценка состояния новорожденного по шкале Апгар ниже 7 на 5-й минуте жизни (2 испытания, 224 женщины; ОР 0,81, 95% ДИ 0,25—2,61); гипотензия (3 испытания, 247 женщин; ОР 0,20, 95% ДИ 0,10—4,15). Ни в одной из двух групп исследования, в которых были выявлены случаи эклампсии, материнской смертности и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, не были отмечены перечисленные исходы. Испытания, в ходе которых были получены данные результаты, характеризуются средним риском ошибок, относительно небольшим объемом выборки и значительной редкостью событий, что обуславливает крайне низкое качество доказательств для критичных исходов (табл. ЕВ 18).

Блокаторы кальциевых каналов в сравнении с гидралазином

В сравнении с гидралазином применение блокаторов кальциевых каналов (нифедипин и исрадипин) характеризовалось статистически значимым снижением риска стойкого высокого артериального давления (5 испытаний, 263 женщины; ОР 0,33, 95% ДИ 0,15—0,70). В отношении других критичных (или промежуточных) исходов никаких статистически значимых различий не наблюдалось: повторные случаи значительного повышения артериального давления (2 испытания, 163 женщины; ОР 0,85, 95% ДИ 0,65—1,11); внутриутробная гибель плода и неонатальная смертность (4 испытания, 161 женщина; ОР 1,36, 95% ДИ 0,42—4,41); низкое артериальное давление у женщин (3 испытания, 199 женщин; ОР 2,83, 95% ДИ 0,12—64,89); побочные эффекты у женщин (4 испытания, 236 женщин; ОР 0,79, 95% ДИ 0,50—1,24). Большинство испытаний, в ходе которых были зафиксированы данные критичные исходы, были небольшими и характеризовались средним или высоким риском ошибок, относительно небольшим объемом выборки и значительной редкостью событий, что обуславливает крайне низкое качество доказательств для исходов (табл. ЕВ 19).

Простациклин в сравнении с гидралазином

При сравнении применения простациклина и гидралазина в рамках одного испытания (47 женщин) между группами сравнения не было выявлено каких-либо статистически значимых различий с точки зрения следующих критичных исходов: стойкое высокое артериальное давление (ОР 0,23, 95% ДИ 0,01—4,47); неонатальная смертность (ОР 1,14, 95% ДИ 0,08—17,11) и побочные эффекты у женщин (ОР

1,14, 95% ДИ 0,08—17,11). Это испытание характеризовалось средним риском ошибок, и в связи с очень малым объемом выборки и незначительным числом событий полученные в ходе испытания оценки являются в целом неопределенными (табл. EB 20).

Кетансерин в сравнении с гидралазином

По сравнению с гидралазином применение кетансерина чаще характеризовалось стойким высоким артериальным давлением (3 испытания, 180 женщин; ОР 4,79, 95% ДИ 1,95—11,73), однако при этом вызывало меньше побочных эффектов (3 испытания, 120 женщин; ОР 0,32, 95% ДИ 0,19—0,53). В отношении других критичных (или промежуточных) исходов никаких статистически значимых различий между действием этих двух препаратов выявлено не было: эклампсия (2 испытания, 64 женщины; ОР 0,60, 95% ДИ 0,08—4,24); тяжелые заболевания у матери (1 испытание, 56 женщин; ОР 0,32, 95% ДИ 0,09—1,12); материнская смертность (2 испытания, 124 женщины; ОР 0,32, 95% ДИ 0,03—2,96); перинатальная смертность (2 испытания, 116 женщин; ОР 0,27, 95% ДИ 0,05—1,64); гипотензия (2 испытания, 76 женщин; ОР 0,26, 95% ДИ 0,07—1,03) (табл. EB 21).

Урадипил в сравнении с гидралазином

Сравнение урадипила и гидралазина проводилось в рамках двух небольших испытаний (59 женщин). С точки зрения критичных исходов никаких различий между группами сравнения выявлено не было: стойкое высокое артериальное давление (2 испытания, 59 женщин; ОР 1,38, 95% ДИ 0,06—31,14); неонатальная смертность (2 испытания, 59 женщин; ОР 0,66, 95% ДИ 0,08—5,25); гипотензия (1 испытание, 33 женщины; ОР 0,22, 95% ДИ 0,02—2,13) и побочные эффекты у женщин (2 испытания, 59 женщин; ОР 0,59, 95% ДИ 0,10—3,58). Ни в одной из групп в рамках обоих испытаний не было зафиксировано случаев эклампсии и мертворождения. Испытания, в ходе которых были получены данные результаты, характеризовались средним риском ошибок, что, с учетом очень малого объема выборки и незначительного числа событий, привело к крайне низкому качеству доказательств для критичных исходов (табл. EB 22).

Лабеталол в сравнении с блокаторами кальциевых каналов

При сравнении применения лабеталола и блокаторов кальциевых каналов в рамках двух небольших испытаний (80 женщин) не было выявлено каких-либо статистически значимых различий в отношении следующих критичных исходов: эклампсия (1 испытание, 20 женщин, ОР 0,20, 95% ДИ 0,01—3,70); стойкое высокое артериальное давление (1 испытание, 60 женщин; ОР 1,22, 95% ДИ 0,59—2,51); специфические побочные эффекты, такие как

тошнота и/или рвота (1 испытание, 60 женщин; ОР 1,00, 95% ДИ 0,07—15,26); учащенное сердцебиение (1 испытание, 60 женщин; ОР 0,14, 95% ДИ 0,01—2,65). Ни в одной из групп в рамках исследований не было зафиксировано случаев гипотензии (табл. EB 23).

Лабеталол в сравнении с метилдопом

При сравнении применения лабеталола и метилдопы в рамках единственного небольшого испытания (72 женщины) не было выявлено каких-либо статистически значимых различий в отношении следующих критичных исходов: стойкое высокое артериальное давление (ОР 1,19, 95% ДИ 0,74—1,94); неонатальная смертность (ОР 4,49, 95% ДИ 0,22—90,30); общее число случаев мертворождения и неонатальной смертности (ОР 4,49, 95% ДИ 0,22—90,30); поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии (ОР 1,06, 95% ДИ 0,66—1,71); побочные эффекты, потребовавшие замены препарата (ОР 8,08, 95% ДИ 0,45—144,73). Это испытание, в ходе которого были получены данные результаты, отличалось средним риском ошибок и незначительным числом событий, что обусловило крайне низкое качество доказательств для критичных исходов (табл. EB 24).

Лабеталол в сравнении с диазоксидом

В ходе небольшого испытания (90 женщин) было выявлено, что лабеталол реже вызывает гипотензию, требующую лечения, чем диазоксид, хотя доверительный интервал был пограничным для статистической значимости (ОР 0,06, 95% ДИ 0,00—0,99). В отношении других критичных исходов каких-либо статистически значимых различий выявлено не было: стойкое высокое артериальное давление (ОР 0,50, 95% ДИ 0,13—1,88); перинатальная смертность (ОР 0,14, 95% ДИ 0,01—2,69) (табл. EB 25).

Нитраты в сравнении с сульфатом магния

При сравнении применения изосорбида и сульфата магния в рамках небольшого испытания (36 женщин) не было зарегистрировано ни одного случая эклампсии, обусловленного приемом какого-либо из этих препаратов, а также не было выявлено каких-либо статистически значимых различий между ними с точки зрения такого промежуточного исхода, как стойкое высокое артериальное давление (ОР 0,14, 95% ДИ 0,01—2,58) (табл. EB 26).

Нимодипин в сравнении с сульфатом магния

Вероятность развития эклампсии в результате приема нимодипина является более статистически значимой, чем при приеме сульфата магния (2 испытания, 1683 женщины; ОР 2,24, 95% ДИ 1,06—4,73),

однако при этом наблюдался меньший риск стойкого повышения артериального давления (1 испытание, 1650 женщин; ОР 0,84, 95% ДИ 0,76—0,93) и гиперемии кожных покровов как побочного эффекта (1 испытание, 1650 женщин; ОР 0,22, 95% ДИ 0,12—0,40). В отношении иных критичных (и промежуточных) исходов никаких статистически значимых различий выявлено не было: коагулопатия (1 испытание, 1650 женщин; ОР 1,69, 95% ДИ 0,41—7,05); олигурия (1 испытание, 1650 женщин; ОР 0,87, 95% ДИ 0,59—1,26); гипотензия (1 испытание, 1650 женщин; ОР 0,72, 95% ДИ 0,23—2,27). Качество доказательств для этих исходов является крайне низким или низким во многом потому, что основное исследование (1650 женщин) характеризовалось высоким риском ошибок (табл. EB 27).

Нифедипин в сравнении с хлорпромазином

При сравнении применения нифедипина и хлорпромазина в рамках небольшого испытания (60 женщин) не было выявлено каких-либо статистически значимых различий с точки зрения следующих критичных (и промежуточных) исходов: эклампсия (55 женщин; ОР 2,52, 95% ДИ 0,11—59,18), стойкое высокое артериальное давление (60 женщин; ОР 0,09, 95% ДИ 0,01—1,57) (табл. EB 28).

Нифедипин в сравнении с празозином

При сравнении применения нифедипина и празозина в рамках одного испытания (150 женщин) не было выявлено каких-либо статистически значимых различий с точки зрения следующих критичных (и промежуточных) исходов: HELLP-синдром (1 испытание, 145 женщин; ОР 1,15, 95% ДИ 0,37—3,60); почечная недостаточность (1 испытание, 145 женщин; ОР 0,48, 95% ДИ 0,04—5,17); отек легких (1 испытание, 145 женщин; ОР 0,19, 95% ДИ 0,02—1,60); поступление в отделение интенсивной терапии (1 испытание, 145 женщин; ОР 0,32, 95% ДИ 0,01—7,73); материнская смертность (1 испытание, 145 женщин; ОР 0,32, 95% ДИ 0,01—7,73); мертворождение (1 испытание, 149 женщин; ОР 0,46, 95% ДИ 0,18—1,13); поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии (1 испытание, 130 женщин; ОР 0,78, 95% ДИ 0,49—1,23). Ни в одной из групп не было зарегистрировано случаев эклампсии. Это испытание характеризуется средним риском ошибок, что, с учетом малого объема выборки и незначительного числа событий, обусловило крайне низкое качество доказательств для критичных (и промежуточных) исходов (табл. EB 29).

Нитроглицерин в сравнении с нифедипином

В одном небольшом испытании (32 женщины) проводилось инфузионное введение нитроглицерина, которое сравнивалось с сублингвальным применением нифедипина. Риски возникновения критичных (и промежуточных) исходов для обоих препаратов были схожими: оценка состояния новорожденного по шкале Апгар ниже 8 на 5-й минуте жизни (ОР 3,00, 95% ДИ 0,13—68,57); специфические побочные эффекты, напр., гиперемия кожных покровов (ОР 0,67, 95% ДИ 0,23—1,92), головная боль (ОР 1,50, 95% ДИ 0,29—7,81), учащенное сердцебиение (ОР 0,33, 95% ДИ 0,01—7,62). В ходе испытания не было зарегистрировано ни одного случая материнской или перинатальной смерти. Несмотря на то, что риск ошибок в этом испытании был невелик или полностью отсутствовал, очень маленький объем выборки и незначительное число событий привели к низкому качеству доказательств для указанных критичных исходов (табл. EB 30).

Таким образом, анализ доказательств, полученных в результате многочисленных сравнений применения гипотензивных препаратов для лечения выраженной гипертензии при беременности, был осложнен их низким качеством, обусловленным в первую очередь небольшим объемом выборок испытаний, малым числом событий, считающихся исходами, и различиями в схемах приема лекарственных препаратов. Наиболее изученным препаратом является гидралазин, однако если сравнивать его с блокаторами кальциевых каналов (нифедипин и исрадипин), то последние более эффективны для снижения риска стойкого высокого артериального давления.

Применение диуретиков для профилактики преэклампсии

Данные об эффективности различных диуретиков для профилактики преэклампсии получены из одного обновленного Кокрановского систематического обзора, в котором были проанализированы пять рандомизированных контролируемых испытаний с участием 1 836 женщин в США (18).

В испытаниях принимали участие как первородящие, так и повторнородящие женщины, находившиеся на различных сроках беременности (с первого по третий триместр). В двух испытаниях (347 женщин) участвовали только женщины с нормальным артериальным давлением, еще в одном (20 женщин) — только женщины с хронической гипертензией,

а в оставшихся двух (1658 женщин) уровень артериального давления участниц на момент начала испытания не указывался. Во всех испытаниях проводилось сравнение применения диуретиков тиазидного ряда с плацебо или с отсутствием лечения.

При сравнении применения диуретиков с плацебо или отсутствием лечения в отношении следующих критических (или промежуточных) исходов не было выявлено каких-либо статистически значимых различий: возникновение или усиление гипертензии (2 испытания, 1475 женщин; ОР 0,85, 95% ДИ 0,68—1,08), преэклампсия (4 испытания, 1391 женщина; ОР 0,68, 95% ДИ 0,45—1,03), тяжелая преэклампсия (2 испытания, 1297 женщин; ОР 1,56, 95% ДИ 0,26—9,17), применение гипотензивных препаратов (1 испытание, 20 женщин; ОР 2,00, 95% ДИ 0,21—18,69), осложнения (2 испытания, 1217 женщин; ОР 1,85, 95% ДИ 0,81—4,22), перинатальная смертность (5 испытаний, 1836 женщин; ОР 0,72, 95% ДИ 0,40—1,27) и оценка состояния новорожденного по шкале Апгар ниже 7 на 5-й минуте жизни (1 испытание, 20 женщин; ОР 3,00, 95% ДИ 0,14—65,90). Ни в экспериментальной, ни в контрольной группе одного испытания, где эклампсия считалась исходом, не отмечено ни одного случая этого заболевания. Все испытания, в ходе которых были получены эти доказательства, характеризуются средним риском ошибок, что, с учетом относительно малого объема выборки и незначительного числа событий, привело к низкому качеству доказательств для критических исходов (табл. ЕВ 31).

Рекомендации

9. Женщинам с тяжелой гипертензией во время беременности следует принимать гипотензивные препараты.
 - (Доказательства крайне низкого качества. Сильная рекомендация.)
10. Предпочтения при выборе гипотензивного препарата и способа его введения при тяжелой гипертензии во время беременности зависят в первую очередь от опыта врача-консультанта, назначающего данный препарат, стоимости препарата и его наличия в данном регионе.
 - (Доказательства крайне низкого качества. Слабая рекомендация.)

11. Прием диуретиков (в особенности тиазидного ряда) не рекомендуется в качестве средства профилактики преэклампсии и ее осложнений.

- (Доказательства низкого качества. Сильная рекомендация.)

Примечания

- a. Члены группы по составлению руководства отметили отсутствие сомнений в отношении преимуществ лечения тяжелой гипертензии при беременности с клинической точки зрения. Настоящая рекомендация основана на заключении экспертов. Члены группы пришли к выводу о том, что большинство случаев материнской смертности, вызванных гипотензивными нарушениями, связаны с осложнениями, возникшими в результате неконтролируемого высокого артериального давления. В связи с этим группа приняла решение рекомендовать лечение гипотензивными препаратами во всех случаях тяжелой острой гипертензии.
- b. В отношении лечения легкой/умеренной гипертензии при преэклампсии был проведен обзор формальных доказательств. Группа по составлению руководства охарактеризовала доступные доказательства как противоречивые в связи с тем, что оба варианта действий характеризуются как преимуществами, так и недостатками. Группа располагала информацией о проводящихся испытаниях, благодаря которым в ближайшем будущем могут быть получены более надежные данные для руководства. В связи с этим они приняли решение не публиковать рекомендацию относительно лечения легкой/умеренной гипертензии до получения дополнительных доказательств.
- c. Что касается выбора и способа применения гипотензивных препаратов для лечения тяжелой гипертензии во время беременности, то члены группы по составлению руководства отметили не только ограниченность доказательной базы для этой рекомендации, но и тот факт, что ряд гипотензивных препаратов во многих учреждениях может быть недоступен. Члены группы признали, что гидралазин, альфа-метилдопа, бета-блокаторы (включая беталол) и инифедипин являются широко используемыми препаратами и потому могут считаться препаратами

основного выбора до тех пор, пока не будут получены дополнительные доказательства. Члены группы отметили, что в настоящее время отсутствуют доказательства, указывающие на то, что взаимодействие нифедипина и сульфата магния приводит к неблагоприятным эффектам. Помимо этого, они заявили о необходимости избегать использования ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, блокаторов ангиотензиновых рецепторов и нитропрусида натрия в связи с их небезопасностью.

- d. Члены группы по составлению руководства не рекомендовали применять диуретики, в первую очередь тиазидного ряда, для профилактики преэклампсии и ее осложнений, отметив при этом, что данная рекомендация относится только к тем женщинам с риском развития преэклампсии, которые исходно не получают диуретической терапии. Эта рекомендация не касается применения диуретиков по показаниям, не связанным с преэклампсией.

Применение сульфата магния в целях профилактики и лечения эклампсии

Профилактика преэклампсии

Мокрановский систематический обзор, в котором были проанализированы 15 рандомизированных контролируемых испытаний, был посвящен изучению относительной эффективности сульфата магния и других противосудорожных препаратов в качестве средств профилактики эклампсии (19). В ходе этого обзора в первую очередь проводилось сравнение применения сульфата магния с плацебо, с отсутствием противосудорожной терапии в целом (6 испытаний, 11 444 женщины), с применением фенитоина (4 испытания, 2345 женщин), с применением диазепама (2 испытания, 66 женщин) и с применением мнимодипина (1 испытание, 1750 женщин). В одном небольшом испытании (36 женщин) применение сульфата магния сравнивалось с применением изосорбида, а в другом (33 женщины) применение хлорида магния сравнивалось с применением метилдопы.

Сульфат магния в сравнении с плацебо или с отсутствием противосудорожной терапии

Доказательства для данного сравнения были получены на основе шести рандомизированных контро-

лируемых испытаний (11 444 женщины), включая многоцентровое клиническое испытание Magpie Trial, в котором приняла участие 10 141 женщина (20). Одна половина женщин, принявших участие в испытании, получали поддерживающую дозу сульфата магния внутривенно (1 г/час), другая половина — внутримышечно. В четырех испытаниях введение поддерживающей дозы осуществлялось строго внутривенно, а еще в одном — внутримышечно. В большинстве испытаний проводился клинический мониторинг возможных побочных эффектов, и ни в одном из шести испытаний не осуществлялся контроль концентрации сульфата магния в сыворотке крови.

По сравнению с плацебо или отсутствием противосудорожной терапии применение сульфата магния характеризовалось большей статистически и клинически значимой эффективностью, обеспечивая снижение риска эклампсии на 59% (6 испытаний, 11 444 женщины; ОР 0,41, 95% ДИ 0,29—0,58) (табл. EB 32). Этот эффект наблюдался у женщин, находившихся в дородовом периоде на момент начала испытания (6 испытаний, 10 109 женщин; ОР 0,40, 95% ДИ 0,27—0,57), однако у женщин, вступивших в испытание в послеродовом периоде, эффективность препарата была клинически незначимой (1 испытание, 1335 женщин, ОР 0,54, 95% ДИ 0,16—1,80) (табл. EB 33). Эффективность сульфата магния была подтверждена (и более ярко выражена) на 34-й неделе беременности далее (2 испытания, 6498 женщин; ОР 0,37, 95% ДИ 0,24—0,59), а также у женщин, которые не получали противосудорожной терапии до начала испытания (3 испытания, 10 086 женщин; ОР 0,33, 95% ДИ 0,22—0,48) (табл. EB 34 и 35). Эффективность поддерживающей дозы магния сульфата не зависела от пути его введения (табл. EB 36).

Между применением сульфата магния и плацебо не было выявлено никаких статистически значимых различий в отношении следующих рисков: материнская смертность (2 испытания, 10 795 женщин; ОР 0,54, 95% ДИ 0,26—1,10), любые тяжелые заболевания у матери (2 испытания, 10 332 женщины; ОР 1,08, 95% ДИ 0,89—1,32), остановка дыхания (1 испытание, 10 110 женщин; ОР 2,50, 95% ДИ 0,49—12,88), токсичность, о которой свидетельствуют угнетение дыхания и отсутствие сухожильных рефлексов (3 испытания, 10 899 женщин; ОР 5,96, 95% ДИ 0,72—49,40), применение глюконата кальция (2 испытания, 10 795 женщин; ОР 1,35, 95% ДИ 0,63—2,88). Все выявленные побочные эффекты значительно чаще наблюдались у женщин, получавших сульфат магния, чем плацебо (1 испытание, 9992 женщины; ОР 5,26, 95% ДИ 4,59—6,03).

В том, что касается младенцев, не было выявлено каких-либо четких различий в отношении следующих рисков: мертворождение или неонатальная смертность (3 испытания, 9961 младенец; ОР 1,04, 95% ДИ 0,93—1,15), поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии (ОР 1,01, 95% ДИ 0,96—1,06) и оценка состояния новорожденного по шкале Апгар ниже 7 на 5-й минуте жизни (1 испытание, 8260 женщин; ОР 1,02, 95% ДИ 0,85—1,22).

Сульфат магния в сравнении с фенитоином

Сравнение применения сульфата магния и фенитоина как средств профилактики эклампсии проводилось в рамках четырех рандомизированных контролируемых испытаний (2343 женщины). Применение сульфата магния более существенно снижало риски развития эклампсии, чем применение фенитоина (3 испытания, 2291 женщина; ОР 0,08, 95% ДИ 0,01—0,60). Между двумя группами не было выявлено каких-либо статистически значимых различий в отношении следующих исходов: мертворождение (ОР 0,62, 95% ДИ 0,27—1,41), неонатальная смертность (ОР 0,26, 95% ДИ 0,03—2,31), оценка состояния новорожденного по шкале Апгар ниже 7 на 5-й минуте жизни (ОР 0,58, 95% ДИ 0,26—1,30) и поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии (ОР 1,00, 95% ДИ 0,63—1,59) (табл. EB 37).

Сульфат магния в сравнении с диазепамом

Сравнение применения сульфата магния и диазепама как средств профилактики эклампсии проводилось в рамках одного небольшого испытания с участием 66 женщин. Недостаточный объем выборки и число событий не позволили сделать какие-либо надежные выводы по итогам испытания (табл. EB 38).

Сульфат магния в сравнении с нимодипином

Сравнение применения сульфата магния и нимодипина проводилось в рамках одного испытания (1650 женщин). Среди женщин, получавших сульфат магния, случаи развития эклампсии наблюдались реже, чем среди женщин, получавших нимодипин (ОР 0,33, 95% ДИ 0,14—0,77) (табл. EB 39).

Лечение эклампсии

Сульфат магния в сравнении с диазепамом для лечения эклампсии

На основе Кокрановского систематического обзора, в котором были проанализированы семь рандомизированных контролируемых испытаний с участием 1396 женщин, были получены доказательства, указывающие на отличительные эффекты сульфата магния по сравнению с диазепамом при лечении эклампсии (21). У большинства участниц испытаний эклампсия развилась либо до, либо после родов, и около половины из них получали противосудорожные препараты до начала испытания. Схема приема как сульфата магния, так и диазепама включала в себя нагрузочные и поддерживающие дозы.

Сульфат магния зарекомендовал себя как более эффективное средство, нежели диазепам, в отношении следующих критичных исходов (для матерей): смертность (7 испытаний; 1396 женщин; ОР 0,59, 95% ДИ 0,38—0,92), рецидивы судорог (7 испытаний; 1390 женщин; ОР 0,43, 95% ДИ 0,33—0,55). Не было выявлено каких-либо статистически значимых различий в отношении случаев тяжелых заболеваний у матери (2 испытания, 956 женщин; ОР 0,88, 95% ДИ 0,64—1,19) или иных промежуточных исходов, которые рассматривались в рамках данного сравнения. Между группами сравнения не было выявлено четких различий по таким исходам (для новорожденных), как перинатальная смертность (4 испытания, 788 новорожденных; ОР 1,04, 95% ДИ 0,81—1,34) и поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии (3 испытания, 634 новорожденных; ОР 0,92, 95% ДИ 0,79—1,06). При приеме сульфата магния было зафиксировано меньше случаев рождения детей, получивших оценку по шкале Апгар ниже 7 на 5-й минуте жизни (3 испытания, 643 новорожденных; ОР 0,70, 95% ДИ 0,54—0,90) (табл. EB 40).

При сравнении двух групп, лечение которых различалось лишь способом введения поддерживающей дозы сульфата магния, было выявлено, что внутримышечное введение значительно сокращало риски таких исходов, как угнетение дыхания у матери (2 испытания, 120 женщин; ОР 0,30, 95% ДИ 0,10—0,93), искусственная вентиляция легких у матери (2 испытания, 120 женщин; ОР 0,20, 95% ДИ 0,05—0,88), однако при этом не наблюдалось статистически значимых различий в отношении такого риска, как остановка сердца у матери (2 испытания, 120 женщин; ОР 0,52, 95% ДИ 0,10—2,66) (табл. EB 41).

Оба испытания, в рамках которых были получены эти данные, характеризовались средним риском ошибок, небольшим объемом выборки и незначительным числом событий, что привело к недостаточному качеству данных.

Сульфат магния в сравнении с фенитоином для лечения эклампсии

Доказательства относительно сравнения эффективности сульфата магния и фенитоина для лечения эклампсии получены из Кокрановского систематического обзора, в котором были проанализированы шесть рандомизированных контролируемых испытаний с участием 972 женщин (22). Большинство участниц испытаний страдали эклампсией до родов и получали противосудорожные препараты до начала испытания. 80% участниц данного обзора принимали участие в относительно крупном совместном испытании по проблеме эклампсии (23), которое характеризовалось низким риском ошибок. Остальные пять испытаний были небольшими и отличались средним риском ошибок.

У женщин, получавших сульфат магния, реже, чем у тех, кто проходил лечение фенитоином, наблюдались такие риски, как рецидивы судорог (6 испытаний, 972 женщины; ОР 0,34, 95% ДИ 0,24—0,49), поступление в отделение интенсивной терапии (1 испытание, 775 женщин; ОР 0,67, 95% ДИ 0,50—0,89) и потребность во вспомогательной искусственной вентиляции легких (2 испытания, 825 женщин; ОР 0,68, 95% ДИ 0,50—0,91). Между двумя группами не наблюдалось статистически значимых различий в отношении таких исходов, как материнская смертность (3 испытания, 847 женщин; ОР 0,50, 95% ДИ 0,24—1,05), случаи тяжелых заболеваний у матери (1 испытание, 775 женщин; ОР 0,94, 95% ДИ 0,73—1,20) и отмеченные промежуточные исходы тяжелых заболеваний у матери (табл. EB 42).

Дети матерей, получавших сульфат магния, реже нуждались в интенсивной терапии, чем дети матерей, получавших фенитоин (1 испытание, 518 новорожденных, ОР 0,73, 95% ДИ 0,58—0,91), однако между двумя группами не наблюдалось статистически значимых различий в отношении таких рисков, как перинатальная смертность (2 испытания, 665 новорожденных; ОР 0,85, 95% ДИ 0,67—1,09) и оценка состояния новорожденного по шкале Апгар ниже 7 на 5-й минуте жизни (1 испытание, 518 новорожденных; ОР 0,86, 95% ДИ 0,52—1,43).

Сульфат магния в сравнении с литической смесью как средства лечения эклампсии

Сравнительные данные об эффективности сульфата магния и так называемой литической смеси (обычно

сочетание таких препаратов, как хлорпромазин, прометазин и петидин) получены из одного Кокрановского систематического обзора, в котором были проанализированы четыре небольших испытания с участием 397 женщин (24). У женщин, получавших сульфат магния, реже, чем у тех, кто проходил лечение литической смесью, наблюдались случаи материнской смертности (3 испытания, 397 женщин; ОР 0,14, 95% ДИ 0,03—0,59), рецидивов судорог (3 испытания, 397 женщин; ОР 0,06, 95% ДИ 0,03—0,12), комы продолжительностью более 24 часов (1 испытание, 108 женщин; ОР 0,04, 95% ДИ 0,00—0,74) и угнетения дыхания (2 испытания, 198 женщин; ОР 0,12, 95% ДИ 0,02—0,91). Между двумя группами, не наблюдалось четких различий в отношении других промежуточных исходов тяжелых заболеваний у матери. Риски мертворождения и неонатальной смертности в обеих группах также были сходными (табл. EB 43).

Альтернативные схемы лечения преэклампсии и эклампсии сульфатом магния

Доказательства в отношении сравнительной эффективности альтернативных схем приема сульфата магния для лечения преэклампсии и эклампсии получены из Кокрановского систематического обзора, в котором были проанализированы шесть рандомизированных контролируемых испытаний с участием 866 женщин (25). В двух испытаниях из шести (451 женщина) проводилось сравнение схем приема препарата для лечения эклампсии, а в оставшихся четырех испытаниях (415 женщин) сравнивалась эффективность различных схем приема при лечении преэклампсии. Ни в одном из испытаний не применялись дозировки, признанные результативными в ходе крупных рандомизированных контролируемых испытаний, подтвердивших эффективность сульфата магния.

Испытание (401 женщина), в рамках которого сравнивали нагрузочную дозу и комбинацию нагрузочной и поддерживающей доз для лечения эклампсии, не выявило статистически значимых расхождений в отношении таких критичных исходов, как рецидивы судорог (ОР 1,13, 95% ДИ 0,42—3,05) и материнская смертность (ОР 0,89, 95% ДИ 0,37—2,14), и таких промежуточных исходов, как перинатальная смертность и мертворождение (ОР 1,13, 95% ДИ 0,66—1,92) (табл. EB 44). Нагрузочная доза в этом испытании составляла 4 г внутривенно (в/в), а поддерживающая — 2,5 г внутримышечно (в/м) каждые 4 часа в течение суток. Испытание было недостаточно качественным, а полученные данные в целом можно охарактеризовать как неопределенные. Было проведено небольшое испытание (50 женщин), в ходе которого сравнивались низкодозовая (схожая с вышеприведенной схемой) и «стандартная» схемы приема (4 г в/в + 8 г в/м в качестве нагрузочной

дозы, а затем 4 г в/м каждые 4 часа в течение суток) при лечении женщин с эклампсией. Единственный случай рецидива судорог в ходе испытания был зафиксирован в группе, получавшей лечение по низкодозовой схеме, что представляет собой крайне неопределенный и ненадежный результат с точки зрения данного критичного исхода. Между двумя группами, получавшими данное лечение, не было выявлено статистически значимых различий с точки зрения такого исхода, как поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии (ОР 2,36, 95% ДИ 0,53—10,58), а также с точки зрения промежуточных исходов — олигурии (ОР 0,20, 95% ДИ 0,03—1,59) и младенческой смертности (ОР 0,89, 95% ДИ 0,41—1,93) (табл. EB 45).

В небольшом испытании (17 женщин) сравнивались поддерживающие схемы приема сульфата магния внутривенно (2 г каждый час в течение 24 часов) и внутримышечно (5 г каждые 4 часа в течение 24 часов) для лечения преэклампсии. Ни в одной из двух групп не было выявлено случаев эклампсии. Данное испытание было слишком небольшим, чтобы его результаты могли служить основанием для надежных выводов в отношении иных критичных и промежуточных исходов: токсичность сульфата магния (ОР 3,33, 95% ДИ 0,15—71,90); почечная недостаточность (ОР 3,33, 95% ДИ 0,15—71,90); мертворождение (ОР 1,25, 95% ДИ 0,09—17,02) (табл. EB 46).

В трех испытаниях с участием 398 женщин сравнивалась эффективность краткосрочного и суточного приема сульфата магния в послеродовой период у женщин с легкой и тяжелой преэклампсией и при угрозе эклампсии. Два испытания, доля которых составила две трети от общего числа участниц, характеризовались низким риском ошибок (или полным отсутствием такого риска), еще одно испытание отличалось средним риском ошибок. Ни у одной из женщин, принявших участие в этих испытаниях, не развилось таких критичных исходов, как эклампсия (2 испытания, 394 женщины) и токсичность сульфата магния (1 испытание, 196 женщин) (табл. EB 47).

Рекомендации

12. В качестве предпочтительного противосудорожного препарата для профилактики эклампсии у женщин с тяжелой формой преэклампсии рекомендуется сульфат магния.

- (Доказательства высокого качества. Сильная рекомендация.)

13. В качестве предпочтительного противосудорожного препарата для лечения

эклампсии у женщин с пре-эклампсией рекомендуется сульфат магния.

- (Доказательства среднего качества. Сильная рекомендация.)

14. Для профилактики и лечения эклампсии рекомендуется полный курс терапии внутримышечных и внутривенных инъекций сульфата магния.

- (Доказательства среднего качества. Сильная рекомендация.)

15. В случае если в медицинском учреждении отсутствует возможность проведения полного курса терапии сульфатом магния, женщинам с тяжелой преэклампсией и эклампсией рекомендуется ввести нагрузочную дозу сульфата магния с последующим переводом в медицинское учреждение более высокого уровня.

- (Доказательства крайне низкого качества. Слабая рекомендация.)

Примечания

a. Сульфат магния относится к числу жизненно необходимых препаратов и потому должен иметься в распоряжении всех медицинских учреждений системы здравоохранения. Члены группы по составлению руководства полагают, что возможность клинического наблюдения за женщинами и назначение глюконата кальция являются неотъемлемыми элементами пакета услуг, предусматривающего применение сульфата магния.

b. Клинические доказательства подтверждают эффективность назначения сульфата магния всем пациенткам, страдающим преэклампсией. Если в связи с нехваткой ресурсов медицинское учреждение не имеет возможности вводить сульфат магния всем женщинам с преэклампсией, приоритет следует отдавать наиболее «тяжелым» пациенткам. Сульфат магния является эффективным средством профилактики судорог при легкой и тяжелой формах преэклампсии. Тем не менее, члены группы по составлению руководства отмечают, что для предотвращения одного приступа судорог число женщин, получающих такое лечение, должно быть выше. Члены группы пришли к согласию относительно необходимости лечения женщин с тяжелой преэклампсией, но при этом разделились во мнении относительно применения сульфата магния в качестве средства профилактики легкой преэклампсии.

- c. В ходе крупных испытаний была проведена оценка и доказана эффективность полной схемы лечения сульфатом магния, включающей нагрузочную дозу препарата с последующей поддерживающей терапией в течение 24 часов. Рекомендации относительно способов введения сульфата магния содержатся в руководстве ВОЗ под названием «Оказание помощи при осложненном течении беременности и родов: руководство для сестер-акушерок и врачей» (26).
- d. Члены группы по составлению руководства обсудили оптимальную программу действий для медицинских учреждений, которые не имеют возможности проводить полный курс лечения сульфатом магния. Они обсудили возможные (но пока недоказанные) преимущества введения только нагрузочной дозы препарата по сравнению с переводом женщин с тяжелой преэклампсией и эклампсией в медицинское учреждение более высокого уровня без предварительного введения сульфата магния. По мнению членов группы, даже в тех случаях, когда немедленный перевод пациентки в медицинское учреждение более высокого уровня не представляется возможным, введение одной только нагрузочной дозы может облегчить ее состояние. Члены группы пришли к выводу, что поскольку подобные ситуации достаточно распространены во многих странах с низким уровнем дохода, это направление исследований должно получить статус приоритетного.

Кортикостероиды как средство лечения HELLP-синдрома

Доказательства в отношении кортикостероидов как средств, улучшающих исходы беременности у женщин с HELLP-синдромом, были получены из Кокрановского систематического обзора, в котором были проанализированы 13 рандомизированных контролируемых испытаний (27). Все эти испытания были относительно небольшими (общее число участниц составило 626). В испытаниях приняли участие женщины, которым во время беременности или сразу после родов был поставлен клинический и лабораторный диагноз HELLP-синдрома. В ходе 11 испытаний (550 женщин) эффективность кортикостероидной терапии (дексаметазон, бетаметазон и преднизолон) сравнивалась с плацебо или отсутствием лечения, а в рамках двух других испытаний (76 женщин) проводилось сравнение применения дексаметазона и бетаметазона.

При сравнении применения кортикостероидного препарата с плацебо или отсутствием лечения у женщин с HELLP-синдромом не было выявлено каких-либо значимых различий с точки зрения критичных (или промежуточных) исходов: эклампсия

(1 испытание, 132 женщины; ОР 0,80, 95% ДИ 0,34—1,90); материнская смертность (5 испытаний, 362 женщины; ОР 0,95, 95% ДИ 0,28—3,21), материнская смертность или тяжелые заболевания у матери (1 испытание, 31 женщина; ОР 0,27, 95% ДИ 0,03—2,12), гематома печени, разрыв печени или печеночная недостаточность у матери (2 испытания, 91 женщина; ОР 0,22, 95% ДИ 0,03—1,83), отек легких у матери (3 испытания, 297 женщин; ОР 0,77, 95% ДИ 0,24—2,48), почечная недостаточность (3 испытания, 297 женщин; ОР 0,69, 95% ДИ 0,39—1,22), необходимость диализа (1 испытание, 60 женщин; ОР 3,00, 95% ДИ 0,13—70,83), перинатальная/младенческая смертность (2 испытания, 58 женщин; ОР 0,64, 95% ДИ 0,21—1,97) и оценка состояния новорожденного по шкале Апгар ниже 7 на 5-й минуте жизни (2 испытания, 58 женщин; ОР 0,89, 95% ДИ 0,27—2,95). Полученные данные были схожими при лечении как до родов, так и после родов, при сочетании терапии в дородовом и послеродовом периоде (табл. ЕВ 48). Выводы, сделанные в отношении всех вышеуказанных исходов, можно охарактеризовать как неопределенные в связи с очень маленьким объемом выборки испытаний и разрозненности данных.

При сравнении применения дексаметазона и бетаметазона для лечения HELLP-синдрома не было выявлено каких-либо значимых статистических различий в отношении двух следующих критичных исходов: перинатальная/младенческая смертность (1 испытание, 43 новорожденных, ОР 0,95, 95% ДИ 0,15—6,17); оценка состояния новорожденного по шкале Апгар ниже 7 на 5-й минуте жизни (1 испытание, 43 новорожденных; ОР 0,95, 95% ДИ 0,22—4,21) (табл. ЕВ 49).

Рекомендации

16. Использование кортикостероидов в целях лечения женщин с HELLP-синдромом не рекомендуется.

- (Доказательства крайне низкого качества. Слабая рекомендация.)

Примечания

a. Члены группы по составлению руководства отметили, что помимо имеющихся доказательств в рамках Международной платформы ВОЗ для регистрации клинических испытаний (28) были зарегистрированы еще три небольших испытания, посвященные данной проблеме. Набор участниц в одном из этих испытаний уже

завершен (66 женщин), во втором (160 женщин) продолжается, а в третьем еще не начал. Члены группы пришли к заключению о том, что в связи с крайне низким качеством доказательной базы по данной проблеме и относительной доступностью и простотой проведения кортикостероидной терапии для лечения HELLP-синдрома она должна рассматриваться в качестве приоритетной темы дальнейших исследований.

- b. Члены группы по составлению руководства подчеркнули, что вышеуказанная рекомендация не включает в себя другие показания для применения кортикостероидов, напр., с целью ускорения созревания легких плода.

Сравнение активной и выжидательной тактики при лечении тяжелой преэклампсии у женщин с недоношенной беременностью

Доказательства, касающиеся активной тактики и раннего родоразрешения в сравнении с выжидательной тактикой и отсроченным родоразрешением в случае раннего начала преэклампсии, получены из Кокрановского систематического обзора (29). Обзор состоял из трех небольших испытаний, в которых приняли участие 163 женщины с тяжелой преэклампсией в сроке беременности менее 34 недель. Политика медицинского вмешательства в этих испытаниях предусматривала стабилизационные меры в течение 24—48 часов и последующее родоразрешение сразу после стабилизации состояния женщины. В период стабилизации женщины получали стероидные препараты, сульфат магния и гипотензивные препараты. При сравнении активной и выжидательной тактики с отсроченным родоразрешением не было выявлено каких-либо статистически значимых различий в отношении следующих критических (или промежуточных) исходов: эклампсия, почечная недостаточность, отек легких, HELLP-синдром, перинатальная смертность и поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии. Нежелательные критические исходы для матери в обеих группах сравнения были достаточно редкими (табл. EB 50). Выводы, сделанные в отношении указанных критических исходов в РКИ, были расценены как неопределенные в связи с очень маленьким объемом выборки испытаний и малочисленностью данных для сравнения. В еще одном систематическом обзоре, включающем в себя данные обсервационных исследований (39 «когорт», 4650 женщин, крайне низкое качество), были выявлены схожие результаты, однако анализ результатов во всех четырех «когортах», участницами которых были женщины с преэклампсией в сроке беременности до 24 недель, указывает

на предпочтительность активной тактики в связи с очень высоким уровнем перинатальной заболеваемости и смертности при применении любой из указанных тактик (30).

Рекомендации

17. Индукция родов рекомендуется женщинам с тяжелой преэклампсией в сроке беременности, при котором плод еще нежизнеспособен и не может достигнуть жизнеспособности в течение одной-двух недель.
 - (Доказательства крайне низкого качества. Сильная рекомендация.)
18. В отношении женщин с тяжелой преэклампсией, жизнеспособным плодом и сроком беременности менее 34 недель рекомендуется выжидательная тактика при условии отсутствия и возможности мониторинга таких состояний, как неконтролируемая гипертензия у матери, органная недостаточность у матери или дистресс-синдром плода.
 - (Доказательства крайне низкого качества. Слабая рекомендация.)
19. В отношении женщин с тяжелой преэклампсией, жизнеспособным плодом и сроком беременности 34—36 недель (плюс 6 дней) рекомендуется выжидательная тактика при условии отсутствия и возможности мониторинга таких состояний, как неконтролируемая гипертензия у матери, органная недостаточность у матери или дистресс-синдром плода.
 - (Доказательства крайне низкого качества. Слабая рекомендация.)

Примечания

- a. Выжидательная тактика, как правило, предусматривает стационарное лечение стероидными препаратами с целью ускорения созревания легких плода, сульфатом магния (в случае необходимости), гипотензивными препаратами (в случае необходимости), а также тщательный мониторинг состояния матери и плода для выявления показаний к родоразрешению (напр., неконтролируемая гипертензия, ухудшение состояния матери и плода, включая органную недостаточность или дистресс-синдром плода). При выборе выжидательной тактики следует предусматривать возможность транспортировки женщины до родоразрешения в медицинский центр самого высокого уровня, располагающий отделением интенсивной терапии для новорожденных. Выбор способа родоразрешения

осуществляется индивидуально в каждом конкретном случае, причем наряду с прочими факторами следует принимать во внимание срок беременности, состояние плода и шейки матки и степень неотложности.

- b. Члены группы по составлению руководства пришли к выводу о том, что предельный срок беременности, при котором допускается выжидательная тактика в отношении глубоко недоношенных плодов, зависит от жизнеспособности плода и предполагаемого продления сроков беременности за счет выжидательной тактики. Члены группы признали, что решение о предельном сроке беременности, определяющем жизнеспособность плода, должно приниматься на местном уровне. При этом необходимо принимать во внимание такие факторы, как местные особенности, наличие ресурсов, местные показатели выживаемости новорожденных в зависимости от срока беременности (2, 19). В среднем, возможное продление срока беременности за счет выжидательной тактики может составить от одной до двух недель, и следовательно, такая тактика может благотворно отразиться на состоянии плода, которому недостает одной-двух недель для достижения жизнеспособности.
- c. Члены группы по составлению руководства пришли к выводу о том, что доказательства недостаточны и не позволяют подготовить однозначную рекомендацию для женщин с тяжелой преэклампсией на сроке 34—36 недель беременности (плюс 6 дней). Тем не менее, принимая во внимание долгосрочные негативные последствия поздних преждевременных родов, члены группы отметили, что выжидательная тактика является более предпочтительной, чем раннее родоразрешение.

Индукция родов при преэклампсии у женщин с доношенной беременностью

Для оценки различных эффектов индукции родов в сравнении с выжидательной тактикой при преэклампсии у женщин с доношенной беременностью был проведен систематический обзор тематической литературы. В рамках обзора было выявлено одно многоцентровое рандомизированное контролируемое испытание, которое проводилось в Нидерландах с участием 756 женщин, страдавших от легкой преэклампсии или гестационной гипертензии в сроке беременности более 36 недель (31). При сравнении тактики индукции родов (с целью завершения родов в течение 24 часов) и выжидательной тактики ни в одной из двух групп испытания не было выявлено случаев эклампсии, материнской

или перинатальной смертности. Между двумя группами сравнения не было выявлено каких-либо статистически значимых различий в отношении других критичных (или промежуточных) исходов в рамках испытания: отек легких (ОР 0,20, 95% ДИ 0,01—4,17), HELLP-синдром (ОР 0,37, 95% ДИ 0,12—1,14), поступление матери в отделение интенсивной терапии (ОР 0,43, 95% ДИ 0,17—1,11), поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии (ОР 1,26, 95% ДИ 0,50—3,15) и оценка состояния новорожденного по шкале Апгар ниже 7 на 5-й минуте жизни (ОР 0,78, 95% ДИ 0,29—2,08). Тем не менее, у женщин с легкой преэклампсией, в отношении которых применялась индукция родов (ОР 0,60, 95% ДИ 0,38—0,95 и ОР 0,56, 95% ДИ 0,36—0,87 соответственно), наблюдалось снижение риска тяжелой систолической и диастолической гипертензии (≥ 170 мм рт. ст. и ≥ 110 мм рт. ст. соответственно) (табл. EB 51). Данные доказательства служат косвенным подтверждением тактики досрочного родоразрешения при тяжелой преэклампсии у женщин с доношенной беременностью.

Рекомендации

20. При тяжелой преэклампсии в случае доношенной беременности рекомендуется досрочное родоразрешение.
- (Доказательства низкого качества. Сильная рекомендация.)
21. При легкой преэклампсии и легкой форме гестационной гипертензии в случае доношенной беременности рекомендуется индукция родов.
- (Доказательства среднего качества. Слабая рекомендация.)

Примечания

- a. Члены группы по составлению руководства заявили, что, с клинической точки зрения, в настоящее время нет сомнений в отношении преимуществ прерывания доношенной беременности у женщин с тяжелой преэклампсией. Качество доказательств, представленных в ходе испытания Nupitat (31), впоследствии было признано недостаточным в связи с их косвенным характером.
- b. Члены группы по составлению руководства пришли к выводу о том, что выжидательная тактика в отношении женщин с преэклампсией при доношенной беременности сопряжена со значительными рисками дальнейших осложнений у матери и плода и с отсутствием для них каких-либо значительных преимуществ.

- c. При отсутствии возможностей для определения точного срока беременности необходимо прилагать особые усилия для того, чтобы не допустить недоношенности младенцев по ятрогенным причинам.
- d. Члены группы по составлению руководства пришли к выводу о том, что в случаях, когда состояние матери или плода является противопоказанием для индукции родов, рекомендуется проведение кесарева сечения (в качестве альтернативы выжидательной тактике).

Профилактика и лечение послеродовой гипертензии

Доказательства в отношении стандартной гипотензивной терапии по сравнению с отсутствием профилактического лечения послеродовой гипертензии у женщин, страдавших преэклампсией до родов, и улучшения состояния женщин с легкой и умеренной гипертензией были получены из Кокрановского систематического обзора, в котором были проанализированы восемь рандомизированных контролируемых испытаний (32). Испытания были относительно небольшими, общее число участниц составило лишь 622 женщины. В трех испытаниях (313 женщин) сравнивались стандартная тактика назначения гипотензивных препаратов перорально (фуросемид и нифедипин) и подход, согласно которому гипотензивные препараты назначались только в случае возникновения тяжелой послеродовой гипертензии у женщин, страдавших от преэклампсии до родов. Относительные риски с точки зрения заявленных критических (и промежуточных) исходов (а именно: материнская смертность, органная недостаточность у матери, возникновение у матери побочных эффектов, требующих смены препарата, и тяжелая гипотензия) не оценивались, поскольку ни в одной из двух групп каждого испытания таких событий отмечено не было (табл. EB 52).

В рамках Кокрановского обзора не было проведено ни одного испытания, в котором сравнивалось бы воздействие гипотензивной терапии и плацебо на женщин с мягкой или умеренной гипертензией в послеродовом периоде. В ходе трех испытаний (189 женщин) при этом проводилось сравнение эффективности метилдопы и тимолола, гидралазина и нифедипина как средств лечения умеренной послеродовой гипертензии.

Ни в одной из обеих групп в рамках двух испытаний (106 женщин) не было зафиксировано случаев материнской смертности. Между обеими группами также не наблюдалось значительных расхождений, связанных с рисками смены препарата по

причине побочных эффектов у матери (2 испытания, 106 женщин; ОР 0,50, 95% ДИ 0,05—5,30). В ходе двух испытаний (120 женщин) сравнивалась эффективность введения гидралазина внутривенно и нифедипина или лабеталола сублингвально при лечении женщин, страдающих тяжелой гипертензией в послеродовом периоде. При проведении этого сравнения не было выявлено случаев материнской смертности или гипотензии (табл. EB 53).

Все испытания, в ходе которых были получены доказательства в отношении критических исходов вышеперечисленных сравнений, характеризовались средним риском ошибок. Этот факт наряду с небольшим объемом выборки и редкостью событий стал причиной крайне низкого общего качества доказательств.

Рекомендации

22. Женщинам, получающим гипотензивные препараты до родов, рекомендуется продолжить гипотензивную терапию в послеродовом периоде.
- (Доказательства крайне низкого качества. Сильная рекомендация.)
23. Лечение гипотензивными препаратами рекомендуется в случае тяжелой послеродовой гипертензии.
- (Доказательства крайне низкого качества. Сильная рекомендация.)

Примечания

- a. Члены группы по составлению руководства признали необходимость инструктажа пациенток при выписке, включая информирование о признаках и симптомах послеродовой гипертензии.
- b. В настоящее время отсутствуют данные о том, какой момент является оптимальным для прекращения лечения и мониторинга гипертензии у женщин, получающих гипотензивную терапию в послеродовом периоде. В связи с этим, группа заявила о том, что данная тема является приоритетным направлением исследований.
- c. Члены группы по составлению руководства особо отметили частоту летальных исходов в послеродовом периоде, вызванных инсультом, и подчеркнули, что повышение артериального

давления обычно достигает своего пика к концу первой недели после родов (к этому времени, как правило, родившие женщины уже выписаны из родовспомогательных учреждений).

- d. В отношении женщин с легкой преэклампсией до родов, не получавших гипотензивных препаратов, следует рассмотреть возможность проведения гипотензивной терапии в послеродовом периоде с целью минимизации риска осложнений значительного повышения артериального давления (см. примечание «с» выше). Основанием для этого примечания послужили заключения экспертов и доказательства, связанные с лечением легкой/умеренной гипертензии во время беременности. В послеродовом периоде риск возникновения у матери осложнений гипертензии не уравнивается риском осложнений у плода в связи с гипотензией у матери.
- e. Члены группы по составлению руководства заявили, что в настоящее время с клинической точки зрения есть лишь незначительные сомнения относительно преимуществ такой меры, как лечение тяжелой послеродовой гипертензии. Эта рекомендация основана на заключениях экспертов, и члены группы полагают, что большинство случаев материнской смертности в связи с гипертензивными нарушениями связаны с осложнениями, вызванными неконтролируемым повышением артериального давления. В связи с этим члены группы по составлению руководства пришли к выводу о том, что гипотензивная терапия должна быть рекомендована во всех случаях тяжелой и острой гипертензии.

5. Выводы по итогам исследований

Члены группы по составлению руководства выявили существенные пробелы в имеющихся знаниях по теме, которые предстоит восполнить в ходе первичных исследований. В целом, приведенные в настоящем руководстве слабые рекомендации основаны на доказательствах «крайне низкого качества» или «низкого качества», что указывает на необходимость дальнейших исследований. Напротив, сильные рекомендации основаны на доказательствах «среднего качества» или «высокого качества» и указывают на то, что дальнейшие исследования по данным вопросам не являются приоритетными.

Члены группы отметили, что по ряду приоритетных направлений в настоящее время планируются или уже ведутся исследования. Поскольку в настоящее время нет уверенности в том, что планируемые или текущие исследования дадут убедительные

результаты, темы исследований, перечисленные в настоящем документе, охарактеризованы как приоритетные. Доказательная база для подготовки рекомендаций относительно дозировок лекарственных средств по-прежнему недостаточна. Поскольку для проведения исследований, необходимых для выявления оптимальных дозировок, могут потребоваться значительные объемы выборки (что не всегда реализуемо), было выдвинуто предложение об использовании метода косвенного мета-анализа в качестве дополнительного подхода к исследованиям с целью выявления его эффективности при оценке дозировок. К возможным примерам относятся дозировки ацетилсалициловой кислоты (<75 мг по сравнению с ≥ 75 мг), кальция (<1 г по сравнению с 1,5—2 г) и схемы лечения сульфатом магния (стандартная и низкодозовая схемы приема).

Приоритетные направления исследований, разработанные с учетом вопросов руководства

1. Преимущества и потенциальные риски, связанные с рекомендациями придерживаться покоя в домашних условиях или соблюдать постельный режим под наблюдением специалистов в медицинском учреждении в целях профилактики или лечения гипертензивных нарушений при беременности.
2. Препараты кальция:
 - a. В настоящее время неясно, могут ли препараты кальция тормозить патологические процессы, сопутствующие развитию преэклампсии и эклампсии. В ЮАР будет проведено пилотное рандомизированное контролируемое испытание, цель которого состоит в том, чтобы оценить целесообразность приема препаратов кальция до зачатия, и в случае успешного проведения такого испытания могут быть получены дополнительные данные по данному вопросу.
 - b. В большинстве современных испытаний, посвященных оценке эффективности препаратов кальция, применялись относительно высокие ежедневные дозы кальция (1,5—2,0 г/день). Несмотря на то, что члены группы по составлению руководства рекомендовали такие дозы к применению, они согласились с необходимостью оценки эффективности более низких доз кальция. Это имеет большое значение с точки зрения логистики и финансирования масштабных программ по использованию препаратов кальция.
 - c. Реализация программ по использованию препаратов кальция требует тщательного мониторинга и оценки успехов и неудач с точки зрения инте-

грации программ в общий комплекс услуг медицинского ухода в дородовом периоде.

- d. Эффективность препаратов кальция для популяций, которые подвергаются высокому риску возникновения гипертензивных нарушений во время беременности, но при этом имеют достаточное количество кальция в рационе, в настоящее время не подкреплена достаточными доказательствами. Неясно, за счет чего достигается наблюдаемая эффективность препаратов кальция — за счет компенсации дефицита кальция в рационе или же собственных лечебных свойств кальция?
3. Необходимо оценить эффективность препаратов витамина D (принимаемых изолированно) как средств профилактики гипертензивных нарушений при беременности.
4. В случае слабого или умеренного повышения артериального давления необходимо определить, что является более целесообразным — лечение или отсутствие лечения.
5. Необходимо провести дополнительные исследования эффективности существующих препаратов для борьбы с острой тяжелой гипертензией.
6. Сульфат магния:
 - a. Необходимо оценить безопасность и эффективность применения нагрузочной дозы сульфата магния на первичном уровне медицинской помощи с последующим переводом в медицинское учреждение более высокого уровня.
 - b. Необходимо провести исследования в области внедрения с целью наращивания объемов терапии сульфатом магния.
7. Необходимо прояснить преимущества и возможные риски применения кортикостероидов для лечения HELLP-синдрома.
8. Необходимо оценить эффективность тактики медицинского вмешательства и выжидательной тактики в отношении женщин, страдающих тяжелой преэклампсией на 34—36 неделях беременности.
9. Требуются дополнительные исследования в отношении преимуществ и возможных рисков индукции родов у женщин, страдающих легкой преэклампсией или гестационной гипертензией при доношенной беременности, в медицинских учреждениях, не имеющих возможности установить точный срок беременности в связи с поздним началом оказания антенатальной помощи.

10. Требуется дополнительное изучение схем лечения для женщин, страдающих послеродовой гипертензией (включая сроки прекращения лечения).

Прочие вопросы в области исследований

1. Какие просветительские меры должны быть предприняты в отношении женщин и учреждений здравоохранения с целью повышения их информированности о признаках и симптомах гипертензивных нарушений во время беременности и, соответственно, обеспечения надлежащего и своевременного медицинского ухода?
2. Каким образом использование тактик, рекомендованных в настоящем руководстве, может быть расширено за счет реализации исследовательской деятельности?
3. Эффективность инструментов скрининга и диагностики для работников медицины и здравоохранения.

6. Распространение и внедрение руководства

Итоговая цель настоящего руководства заключается в повышении качества медицинской помощи и улучшении состояния здоровья пациенток, страдающих от гипертензивных нарушений во время беременности. В связи с этим распространение и внедрение руководства является важнейшим шагом, который следует предпринять международному сообществу и местным службам здравоохранения. Департамент ВОЗ по репродуктивному здоровью и научным исследованиям утвердил официальную рамочную программу «От знаний к действиям», обеспечивающую распространение, адаптацию и внедрение руководств ВОЗ (7). В дополнение к этой рамочной программе во время технической консультации ВОЗ был составлен список приоритетных мероприятий, которые будут проводиться ВОЗ и другими партнерами с целью распространения и внедрения настоящего руководства (табл. EB 2).

Распространение руководства

Содержащиеся в настоящем руководстве рекомендации будут распространяться посредством обширной сети международных партнерских организаций, включая региональные и страновые бюро ВОЗ, министерства здравоохранения, сотрудничающие центры ВОЗ, другие организации ООН и неправительственные организации. Они также

будут опубликованы на веб-сайте ВОЗ и в Библиотеке репродуктивного здоровья ВОЗ (33), где документ будет размещен наряду с независимой критической рецензией, составленной с помощью инструмента AGREE («Инструмент оценки качества клинических руководств», <http://www.agreecollaboration.org/instrument/>). Кроме того, будет подготовлен обзор, предназначенный для широкого круга разработчиков стратегий в области здравоохранения, руководителей программ и клиницистов. Этот документ будет распространяться через бюро ВОЗ в различных странах.

Внедрение руководства

Успех внедрения доказательно обоснованных принципов, относящихся к профилактике и оказанию помощи при преэклампсии и эклампсии, в национальные программы и практику медицинских учреждений зависит от тщательно спланированного и согласованного процесса адаптации и внедрения. Процессы адаптации и внедрения могут включать разработку или пересмотр существующих национальных руководств или протоколов на основании данного документа.

Рекомендации, содержащиеся в настоящем руководстве, следует адаптировать в соответствии с местными особенностями и индивидуальными потребностями каждой страны и каждой системы здравоохранения. В связи с этим внесение изменений в документ может быть ограничено только слабыми рекомендациями, и любые изменения возможны лишь при наличии четких и ясных обоснований.

Кроме того, необходимо принять ряд мер, обеспечивающих создание среды, которая способствовала бы применению рекомендаций (включая, напр., наличие сульфата магния), и изменению поведения медицинских работников, направленного на использование доказательно обоснованных методик. В рамках данного процесса важную роль играют местные профессиональные объединения, при этом следует поощрять процессы взаимодействия, подразумевающие участие всех заинтересованных лиц. Департамент ВОЗ по репродуктивному здоровью и научным исследованиям опубликовал специальное пособие по внедрению руководств ВОЗ в области репродуктивного здоровья в национальные программы (34).

7. Вопросы применимости

Предполагаемое влияние на организацию медицинской помощи и ресурсы

Оказание помощи при преэклампсии и эклампсии на основании имеющихся доказательств возможно за счет применения относительно недорогих препаратов. Тем не менее, члены группы по составлению руководства отметили, что прежде чем приступить к практическому применению рекомендаций, содержащихся в настоящем руководстве, необходимо принять во внимание следующие вопросы.

1. Женщины, получающие сульфат магния, должны всегда находиться под наблюдением, при этом следует обеспечить все необходимые ресурсы для мониторинга состояния женщины и плода.
2. При внутривенном введении сульфата магния для профилактики и лечения эклампсии необходимо осуществлять строгий мониторинг скорости введения препарата.
3. Медицинские учреждения, применяющие сульфат магния, должны располагать достаточными запасами глюконата кальция на случай отравления сульфатом магния.

Мониторинг и оценка внедрения настоящего руководства

В идеале, внедрение рекомендаций должно контролироваться на уровне системы здравоохранения. Для получения значимых данных, относящихся к оказанию помощи при преэклампсии и эклампсии, возможно проведение клинического аудита по методу прерванных временных рядов. Необходимо обозначить четко определенные критерии и показатели, которые могут быть связаны с целевыми параметрами, утвержденными на местном уровне. В данном контексте предлагается один основной показатель:

- Доля женщин с эклампсией, получающих сульфат магния в качестве метода первого выбора при противосудорожной терапии (рассчитывается путем деления числа женщин с эклампсией, получающих сульфат магния в качестве метода первого выбора при противосудорожной терапии, на общее число женщин, страдающих от эклампсии).

Этот показатель служит основой для общей оценки эффективности сульфата магния в качестве терапии первого выбора для лечения эклампсии. Рекомендуется также использование других процедурных показателей, утвержденных на местном уровне, особенно для оценки применения сульфата магния в профилактических целях и соблюдения местных протоколов на этапах введения нагрузочных и поддерживающих доз. ВОЗ разработала специальное руководство для оценки качества медицинского ухода при тяжелых осложнениях у матери (включая преэклампсию и эклампсию), в основу которого легли концепции клинического аудита, проводимые с учетом критериев и потенциально опасных ситуаций (опубликовано на сайте: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/monitoring/9789241502221/en>).

8. Обновление руководства

Процесс обновления руководств инициируется каждые пять лет или после выявления новых данных, обуславливающих необходимость изменения рекомендаций. ВОЗ приветствует предложения, касающиеся дополнительных вопросов, которые могут включаться в руководства при очередном обновлении. Просьба направлять предложения по адресу: mncah@who.int.

Литература

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology*, 2009 Jun; 33(3):130—137.
- Stegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2010, 21; 376(9741):631—44.
- Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic re-view. *Lancet*, 2006 Apr 1; 367(9516):1066—1074.
- Campbell OM, Graham WJ; Lancet Maternal Survival Series steering group. Strategies for reducing maternal mortality: getting on with what works. *Lancet*, 2006, 368 (9543): 1284—1299.
- World Health Organization Multicountry survey on maternal and newborn health. Geneva, World Health Organization (available at www.who.int/reproductivehealth).
- Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2009, 9:8.
- Knowledge to action framework and the G.R.E.A.T. project. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/reproductivehealth/topics/best_practices/greatproject_KTAframework/en/index.html, accessed 16 August 2011).
- WHO Handbook for guideline development. Geneva, World Health Organization, 2010.
- Meher S, Duley L. Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal blood pressure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, (2):CD005939.*
- Meher S, Abalos E, Carroli G. Bed rest with or without hospitalisation for hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (4):CD003514.*
- Duley L, Henderson-Smart D, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane Database of Systematic Review*, 2005, (4):CD005548.*
- Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (8):CD001059.
- De Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011 (in press).
- Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, (1):CD004227.*
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (2): CD004659.*
- Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (1):CD002252.*
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, (3):CD001449.*
- Churchill D, Beevers GDG, Meher S, Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007, (1):CD004451.*
- Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulfate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (11):CD000025.
- Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D; Magpie Trial Collaboration Group. 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.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (12):CD000127.
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulfate versus phenytoin for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (10):CD000128.
- Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet*, 1995, 345(8963):1455—1463.
- Duley L, Gülmezoglu AM, Chou D. Magnesium sulfate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010 (9):CD002960.
- Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulfate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, (8):CD007388.

26. *Managing complication in pregnancy and childbirth: a guide for midwives and doctors*. Geneva, World Health Organization, 2000 (available at: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9241545879/en/index.html).
27. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD008148. DOI: 10.1002/14651858.CD008148.pub2.
28. *International Clinical Trials Registry Platform*. Geneva, World Health Organization (<http://www.who.int/ictrp/en/>, accessed 16 August 2011).
29. Churchill D, Duley L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia before term. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2002, (3):CD003106.*
30. Magee LA, Yong PJ, Espinosa V, Côté AM, Chen I, von Dadelszen P. Expectant management of severe pre-eclampsia remote from term: a structured systematic review. *Hypertension in Pregnancy*, 2009, (3):312—347.
31. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPIAT): a multicentre, open-label randomized controlled trial. *Lancet*, 2009; 374: 979—988.
32. Magee L, Sadeghi S, von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, (1):CD004351.*
33. *The WHO Reproductive Health Library*. Geneva, World Health Organization (www.who.int/rhl, accessed 16 August 2011).
34. *Introducing WHO's sexual and reproductive health guidelines and tools into national programmes: principles and process of adaptation and implementation*. Geneva, World Health Organization, 2007 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/general/RHR_07_09/en/index.html, accessed 16 August 2011)

ПРИМЕЧАНИЕ:

Систематические обзоры, отмеченные звездочкой, в период публикации настоящего руководства подвергались обновлению. В связи с этим данные, указанные в таблицах GRADE, могут отличаться от существующей опубликованной версии.

Приложение 1. Внешние эксперты и сотрудники ВОЗ, участвовавшие в составлении настоящего руководства. Краткий обзор заявлений о конфликте интересов

А. Группа по составлению руководства (участники технической консультации ВОЗ)

Внешние консультанты ВОЗ

Edgardo ABALOS
Vice Director
Centro Rosarino de Estudios Perinatales
Росарио, Аргентина

Mohammad BAHARUDDIN
Chief Executive Officer
Budi Kemuliaan Mother and Child Hospital
Джакарта, Индонезия

Annette BRILEY (от имени ICM)
Maternal and Fetal Research Unit
St Thomas' Hospital
Лондон, Великобритания

Cordelia COLTART
Royal College of Physicians
Лондон, Великобритания

Farhana DEWAN
Professor and Head
Department of Obstetrics Gynaecology
Shaheed Suhrawardy Medical College
Дакка, Бангладеш

Mahlet Yigeremu GEBREMARIAM
Head, Department of Obstetrics and Gynaecology
Black Lion Teaching Hospital
Addis Ababa University
Аддис-Абеба, Эфиопия

Claudia HANSON (от имени FIGO)
Obstetrician, Researcher
Karolinska Institutet
Institutet för folkhälsovetenskap
Стокгольм, Швеция

Justus HOFMEYR
Head
Department of Obstetrics and Gynaecology
East London Hospital Complex
Ист-Лондон, ЮАР

Tina LAVENDER
Professor Midwifery
School of Nursing, Midwifery and Social Work
University of Manchester
Манчестер, Великобритания

Simon LEWIN (не принимал участия)
Senior Researcher
Global Health Unit
Norwegian Knowledge Centre for the Health Services
Health Systems Research Unit, Medical Research
Council of South Africa
Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Осло, Норвегия

Helen LUGINA
Weill Bugando University College of Health Sciences
Мванза, Танзания

Karel MARSAL
Professor
Dept. of Obstetrics and Gynaecology
University Hospital Lund
Лунд, Швеция

Syeda Batool MAZHAR
Maternal and Child Health Care Centre
Pakistan Institute of Medical Sciences
Исламабад, Пакистан

Jagidesa MOODLEY
Professor Emeritus
Department of Obstetrics and Gynaecology
University of Kwa Zulu Natal
Nelson R Mandela School of Medicine
Дурбан, ЮАР

Mir Lais MUSTAFA (не принимал участия)
Afghan Public Health Institute (APHI)
Ministry of Public Health
Кабул, Афганистан

Lynnette NEUFELD
Chief Technical Advisor
The Micronutrient Initiative
Оттава, Канада

Olufemi T. OLADAPO
Senior Lecturer/Consultant
Maternal and Fetal Health Research Unit
Department of Obstetrics and Gynaecology
Olabisi Onabanjo University Teaching Hospital
Шагаму, Нигерия

Zahida QURESHI
Senior Lecturer
Department of Obstetrics and Gynaecology
University of Nairobi
Найроби, Кения

James M. ROBERTS
Professor,
Department of Obstetrics, Gynaecology and
Reproductive Sciences,
Professor of Epidemiology,
Senior Scientist
Magee-Women's Research Institute
Питтсбург, штат Пенсильвания, США

Anan SACDPRASEUTH
Head
Department of Obstetrics and Gynaecology
Mahosot Central Hospital
Вьентьян, Лаос

Diane SAWCHUCK
Research Director
PRE-EMPT
Department of Obstetrics & Gynaecology
University of British Columbia
Ванкувер, Канада

Jeffrey Michael SMITH
Maternal Health Director
MCHIP/Jhpiego
Вашингтон, США

Tran SON THACH
Chair, Institutional Review Board
Hung Vuong Hospital
Хошимин, Вьетнам

Eleni TSIGAS
Executive Director
Preeclampsia Foundation
Мельбурн, Флорида, США

Peter VON DADELSZEN
Associate Professor
University of British Columbia
Department of Obstetrics & Gynaecology
Ванкувер, Канада

Jean-José WOLOMBY-MOLONDO
Senior Lecturer/Consultant
Cliniques Universitaires de Kinshasa
Département de Gynécologie et Obstétrique
Киншаса, Конго

Наблюдатели

Deborah AMBRUSTER
Senior Maternal and Newborn Advisor
U.S. Agency for International Development
Вашингтон, США

Claire GLENTON
Senior Researcher
Nordic Cochrane Centre, Norwegian branch/
Global Health Unit
Norwegian Knowledge Centre for the Health Services
Осло, Норвегия

Douglas LAUBE
Jefferson Science Fellow
U.S. Agency for International Development
Вашингтон, США

Mary Ellen STANTON
Senior Maternal Health Advisor
U.S. Agency for International Development
Вашингтон, США

Секретариат ВОЗ

Региональное бюро для стран Юго-Восточной Азии

AkjemaL MAGTYMOVA
World Health Organization
Regional Office for South-East Asia
Индия

Региональное бюро для стран западной части Тихого океана

Ardi KAPTININGSIH
World Health Organization
Regional Office for the Western Pacific
Филиппины

Департамент ВОЗ по обеспечению безопасной беременности (ОББ)

Elizabeth MASON
Director CAH and Director MPS a.i.

Maurice BUCAGU
Medical Officer

Matthews MATHAI
Medical Officer

Annie PORTELA
Technical Officer

Heather SCOTT
Volunteer

Severin VONXYLANDER
Medical officer

Департамент ВОЗ по репродуктивному здоровью и научным исследованиям (НИРЗ)

Michael MBIZVO
Director

Ahmet Metin GÜLMEZOGLU
Medical Officer

Jitendra KHANNA
Technical Officer, RHR

Mario MERIALDI
MPH Coordinator, RHR

João Paulo Dias de SOUZA
Medical Officer

Mariana WIDMER
Technical Officer

Департамент по вопросам питания (ПЗР)

Francesco BRANCA
Director

Juan Pablo PENA-ROSAS
Coordinator

Luz Maria DE REGIL
Epidemiologist

Lisa ROGERS
Technical Officer

Департамент по политике и сотрудничеству в области научных исследований

Regina KULIER
Scientist

В. Координационная группа по подготовке руководства

Cordelia COLTART
External Adviser, Великобритания

Luz Maria DE REGIL
Epidemiologist, ПЗР

Ahmet Metin GÜLMEZOGLU
Medical Officer, НИРЗ

Jitendra KHANNA
Technical Officer, НИРЗ

Matthews MATHAI
Medical Officer, ОББ

Olufemi T. OLADAPO
External adviser, Нигерия

Juan Pablo PENA-ROSAS
Coordinator, ПЗР

Lisa ROGERS
Technical Officer, ПЗР

João Paulo Dias de SOUZA
Medical Officer, НИРЗ

Таблица 1. Резюме заявлений о конфликте интересов внешних консультантов, участвующих в технической консультации

Внешний консультант	Тип интереса	Описание интереса	Сумма дохода или оценка интереса
П. фон Дадельсцен (<i>P von Dadelszen</i>)	Частный/коммерческий	Оказывал платные консультации компании, разрабатывающей тесты для диагностики преэклампсии и ее осложнений по месту лечения.	2000,00 долларов США
Дж. М. Смит (<i>JM Smith</i>)	Академический/ программный	Является сотрудником Университета Джона Хопкинса и участвует в реализации программ здравоохранения, связанных с преэклампсией.	Оклад
Дж. Мудли (<i>J Moodley</i>)	Академический/ программный	Председатель Национального комитета по конфиденциальному расследованию случаев материнской смертности. Выступал также в качестве технического консультанта и исследователя в области преэклампсии и участвовал в разработке руководства по гипертензии для Министерства здравоохранения ЮАР.	Поддержка Министерства здравоохранения ЮАР. Различные гранты и нефинансовая помощь в связи с деятельностью по борьбе с преэклампсией в ЮАР.
С. Льюин (<i>S Lewin</i>)	Академический/ программный	Участие С. Льюина в консультации (командировочные + суточные расходы) оплачивалось Университетом Британской Колумбии.	Командировочные, суточные расходы

Юридический департамент ВОЗ рассмотрел заявления участников о конфликте интересов, перечисленные в данной таблице, и принял решение о правомерности полномасштабного участия каждого из них. Остальные участники не представили информации о возможном конфликте интересов.

Рекомендации, которые вырабатывались в ходе технической консультации, не имеют отношения к диагностическим тестам.

Приложение 2. Определение приоритетности исходов

Таблица 1. Средняя балльная оценка исходов, выставленная международными участниками и внешними экспертами, привлеченными ВОЗ (1 = не важный; 9 = критически важный)

Исходы		Средний балл
1.	Материнская смертность	8,8
2.	Эклампсия	8,6
3.	Рецидивы судорог	8,3
4.	Тяжелые заболевания у матери	8,8
5.	Перинатальная смертность	8,5
6.	Неблагоприятные эффекты вмешательства	7,8
7.	Поступление новорожденного в отделение интенсивной терапии / особого ухода	7,9
8.	Оценка по шкале Апгар	6,9

Для получения дополнительной информации просьба
обращаться в следующие организации:

**Департамент ВОЗ по репродуктивному здоровью и научным
исследованиям**
(Department of Reproductive Health and Research)

Факс: +41 22 791 4171
Эл. почта: reproductivehealth@who.int
www.who.int/reproductivehealth

**Департамент ВОЗ по здоровью матерей, новорожденных, детей
и подростков**
(Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health)

Эл. почта: mncah@who.int
www.who.int/maternal_child_adolescent

Всемирная организация здравоохранения
Швейцария, CH-1211, Женева 27, авеню Аппия, 20
*(World Health Organization
Avenue Appia 20, CH-1211 Geneva 27, Switzerland)*



**Всемирная организация
здравоохранения**

ISBN 978 92 4 454833 2



9 789244 548332