

Тунис А.В., Ибрагимов М. С., Андреев А.Н., Ходыкина Л.П.

Сравнительная оценка разных методов гипотензивной терапии при купировании гипертонического криза осложненного ОНМК по геморрагическому типу

Муниципальное бюджетное учреждение центральная городская клиническая больница № 24, отделение реанимации и интенсивной терапии, г. Екатеринбург.

Tunis A.V., Ibragimov M.S., Andreev A.N., Khodykina L.P.

Comparison of different methods for antihypertensive therapy edema PND S crises complicated for hemorrhagic stroke type

Резюме

Цель работы: изучить гипотензивный (антигипертензивный) эффект внутривенной формы адалата (антагонист кальция – дигидропиридиновый ряд) у больных с ГК осложненный ОНМК по геморрагическому типу. Материалы и методы: в исследование включенные пациенты с диагнозом ГК, осложненный ОНМК, они получали терапию внутривенной формой адалата (дигидропиридиновый антагонист кальция) и энапа. Наборная группа составила 61 человек (средний возраст 57–6,1). Пациенты с осложненным ГК в виде ОНМК были разделены на 2 группы методом конвертов для сравнительной оценки эффективности двух видов гипотензивной терапии (адалата и энапа). В основную группу вошли 30 больных, которые получали терапию внутривенным адалатом 5 мг (50 мл) с целью купирования ГК, осложненного ОНМК. Из них 17 мужчин и 13 женщин. В группах были оценены следующие показатели: мониторинг АД, круглосуточное мониторирование ЭКГ, мониторинг показателей центральной и периферической гемодинамики, УЗДГ сосудов шеи и головного мозга.

Ключевые слова: гипертонический криз, ОНМК по геморрагическому типу, адалат, энап

Summary

Objective: To study the hypotensive (antihypertensive) effect of the intravenous form of Adalat (calcium antagonist - dihydropyridine series) in patients with CC complicated by hemorrhagic stroke type. Materials and methods: survey included patients with a diagnosis of HA complicated stroke, they were treated by intravenous form of Adalat (dihydropyridine calcium antagonist) and Enap. Typed group comprised 61 people (average age 57 ~ 6.1). Patients with GK complicated with the stroke were divided into 2 groups using envelopes for the comparative evaluation of the effectiveness of two types of antihypertensive therapy (Adalat and Enap). In the main group included 30 patients who were treated with intravenous 5 mg Adalat (50 ml) in order to relieve GK complicated by stroke. Of these, 17 men and 13 women. The groups were evaluated by the following indicators: blood pressure monitoring, ECG monitoring around the clock, monitoring indicators of central and peripheral hemodynamics, doppler ultrasound of neck vessels and brain vessels.

Key words: hypertensive crisis, stroke for hemorrhagic type, Adalat, Enap

Введение

Известно что, в большинство случаев у больных госпитализированных в ЛПУ с диагнозом ОНМК констатируется повышенные цифры АД. По данным Суслина З.Д. и соавт. АГ имелась у 90% больных с геморрагическим и 80% с ишемическим инсультом. Одним из важных моментов при лечении ГК осложненного ОНМК по геморрагическому типу является т.н. оптимизация АД с целью снижение риска повторного кровоизлияния, уменьшение отека мозга а также поддержании необходимого уровня церебральной перфузии (путем стабилизации состояния мозговых сосудов и самого ЦПД) [1].

Арсенал препаратов применяемых при купировании ГК осложненного ОНМК по геморрагическому типу не велик. Отвечающий международным требованиям ги-

потензивный препарат для терапии ГК осложненного ОНМК должен обладать такими качественными характеристиками как плавное снижение системного АД и отсутствие отрицательного влияния на мозговой кровоток [2, 6].

Проведенные в последние годы исследования такие как INTERACT (n = 404) и ATACH, продемонстрировали позитивное влияние интенсивного снижения и контроля АД у больных с ОНМК по геморрагическому типу. В Исследовании ATACH доказана эффективность внутривенного ведения никардипина у больных с геморрагическим инсультом [4, 5]. Выше указанные факты подтверждают ту концепцию, которая является важной именно в первые сутки ОНМК (т.е. неотложное снижение АД до желательных цифр и стабилизация этого показателя в тече-

Таблица 1. Лечение пациентов с диагнозом ГК осложненный ОНМК по геморагическому типу

Препараты	Группа Адалата	Группа Энала
Бета – блокаторы	68%	65%
Антагонисты кальциевых каналов*	4%	48%
ИАПФ	41%	44%
АРА	32%	39%
Диуретики	75%	77%
Барбитураты**	82%	84%
Транквилизаторы***	78%	77%
ИВЛ	23%	28%
Церебропротекторы****	71%	72%
Нейролептики*****	46%	58%
Другие гипотензивные*****	21%	47%

*из антагонистов кальциевых каналов в обеих группах были применены $MgSO_4$ 25%, в группе терапии эналапм дилтиазем средней дозе 180 мг, верапамил 180 мг.

** барбитураты: натрий оксидат 20%, тиопентал натрия 1000 мг.

*** транквилизаторы: в основном применяются сибазон 10 мг

**** церебропротекторы цереаксон 2000 мг, цитофлавин в/в.

*****нейролептик – дроперидол, титрация дозы производилась по уровню АД.

***** дибазол

ние нескольких суток). На сегодняшний день актуальным является вопрос пути оптимизации терапии ГК осложненного ОНМК в условиях блока РИТ с качественными гипотензивными препаратами и с достаточной доказательной базой в других ситуациях при лечении ГК. Одним из этих препаратов является адалат, который успешно применяется с целью устранения коронарного спазма и управления системной гемодинамики [2, 3, 7, 8].

Целью нашего исследования является изучение гипотензивного (антигипертензивного) эффекта внутривенной формы адалата (антагонист кальция – дигидропиридиновый ряд) у больных с ГК осложненный ОНМК по геморагическому типу.

Материалы и методы

В исследование включенные пациенты с диагнозом ГК, осложненный ОНМК, получали терапию внутривенной формой адалата (дигидропиридиновый антагонист кальция) и энала. Количество набранных пациентов составило 61 человек (средний возраст 57–6,1).

Пациенты с осложненным ГК в виде ОНМК были разделены на 2 группы методом конвертов для сравнительной оценки эффективности двух видов гипотензивной терапии (адалата и энала).

В основную группу вошли 30 больных, которые получали терапию внутривенным адалатом 5 мг (50 мл) с целью купирования ГК, осложненного ОНМК. Из них 17 мужчин и 13 женщин.

Контрольную группу составляли больные (n=31), ГК осложненного ОНМК, которым была проведена терапия внутривенным эналапмом 1,25 мг, из них 15 мужчин и 16 женщин.

Все больные, входящие в исследование получали в полном объеме базовую терапию ОНМК по международным и региональным стандартам (Таблица №1). Дополнительно с целью изучения действия гипотензивных препаратов на состояния центральной и периферической ге-

модинамики, сердечно-сосудистой, и центральной нервной системы в обеих группах были прослежены следующие показатели:

- мониторинг АД с интервалом 5 минут в течении первого часа после начатой терапии, затем через каждые 15 минут в течении 2-3 часов, далее через каждые 15 минут в течении 2 – 3 часов, далее через каждые 30-60 минут в течении суток;
- круглосуточное мониторирование ЭКГ в трех отведениях
- SpO₂
- ЧДД;
- мониторинг показателей центральной и периферической гемодинамики (ОПСС, СИ, МО, УИ, КИТ) с помощью аппарата Диамант (Санкт-Петербург) в период до 12 часов;
- УЗДГ сосудов шеи и головного мозга (СМА)

Из общего число исследованных больных в дальнейшем 8 пациентов были госпитализированы в нейрохирургическое отделение ГКБ№40.

Для сравнения полученных в разных группах результатов, выраженных в качественной шкале (процентные соотношения), использовался критерий хи – квадрат. Для сравнения полученных в разных группах результатов терапии, выраженных в количественной шкале, использовался непараметрический дисперсионный анализ Крускалла – Уоллиса с критерием множественных сравнений Z Крускалла – Уоллиса. Статистический анализ проведен с использованием программного комплекса Number Cruncher Statistics Software 2006.

Результаты и обсуждение

С целью купирования гипертонического криза, осложненного ОНМК, были использованы инъекционные формы нифедипина (адалат) и энала (эналаприла малеата). В основной группе (n =30) пациенты получали адалат 5 мг внутривенно через ДШВ – I (дозатор шпри-



Рис.1. Динамика снижение САД и ДАД в группе терапии адалатом

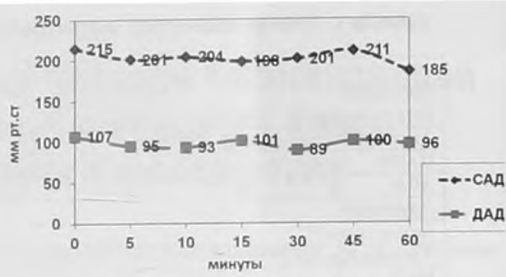


Рис.2. Динамика снижение САД и ДАД в группе терапии эналапом

цевой внутривенный) с определенной скоростью (см. ниже), а в контрольной группе энап назначался в дозе 1,25 мг внутривенно медленно в течение 15 минут (n = 31)

В I группе на фоне проведенной базисной терапии внутривенное введение адалата с начальной скоростью 1,25 мг/час через 24 минуты привело к снижению систолического АД (САД) в среднем на 18% , а ДАД на 14% (p<0.005). В последующем при продолжении терапии с той же скоростью наблюдалось медленное (в течение 50 минут) снижение в среднем еще на 2% САД, и на 1% ДАД. В среднем на 63-й минуте САД снизилось на 22%, а ДАД на 17%. После достижения целевого для данного состояния уровня АД скорость инфузии была снижена до 1,0 мг/час. При этом на фоне медленной инфузии адалата дальнейшего повышения АД не наблюдалось (Рисунок № 1).

На рисунке № 2 приведена динамика снижения АД на фоне терапии внутривенным эналапом 1,25 мг в группе контроля.

После внутривенного введения эналапа 1,25 мг динамика снижения САД и ДАД различно варьировалась во временном интервале, и значимое снижение цифр этих показателей чередовалось с последующим повышением АД. В этой группе, несмотря на то, что резкого снижения цифр АД не было, возникала необходимость повторного введения дополнительных гипотензивных препаратов (дроперидола, магния сульфата, повторного введения эналапа) для стабилизации цифр АД. Также было отмечено значимое колебание цифр АД в контрольной группе в течение первых суток.

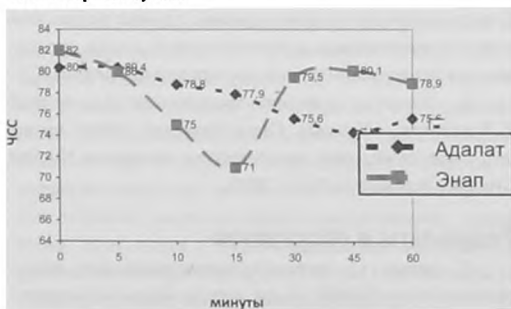


Рис.3. Динамика ЧСС в группах терапии ГК, осложненного ОНМК

При сравнении показателей САД и ДАД между группами не получено достоверного статистически значимого различия в разных интервалах времени. Очень важным моментом явилось именно то, что в основной группе вариабельность цифр АД и потребность в дополнительных гипотензивных препаратах были значимо меньше, чем в контрольной группе.

Рисунок № 3 отражает динамику ЧСС в сравниваемых группах. Из рисунка заметно, что в контрольной группе вариабельность ЧСС было значимо больше, чем в основной группе. Данное состояние можно объяснить колебанием цифр САД и ДАД, более выраженное в контрольной группе, в связи с чем и наблюдалась такая закономерность изменение ЧСС. Однако при анализе цифр АД и ЧСС определенной корреляции между этими показателями в процессе терапии и после нее не получено. На фоне терапии адалатом не обнаружено учащение сердечного ритма, которое присуще неретардным, пероральным формам дигидропиридинов.

Влияние проводимой терапии на состояние периферической гемодинамики у больных ГК, осложненным ОНМК, оценивалось мониторингом таких показателей как СИ, ОПСС, КР, КИТ с помощью аппарата Диамант 1. Первые часы в непрерывном режиме, в последующем с интервалом в 15 – 30 – 60 минут. Объективизация этих показателей имеет важное значение в процессе комплексной терапии ГК у больных ОНМК. Препараты, используемые в данной ситуации, одновременно влияют на разные патогенетические звенья патологического процесса и имеют разные механизмы действия.

В таблице № 2 приведены среднестатистические показатели периферической гемодинамики на фоне терапии адалатом и в течение 6ч после нее.

Из таблицы видно, что у больных с ГК, осложненным ОНМК, превалирует гипердинамический тип кровообращения. В процессе терапии не наблюдалось резкого колебания вышеуказанных показателей. При нормальных показателях СИ повышенные цифры ОПСС и КР подтверждают длительное существование гипертонической болезни у данной категории больных. Важно отметить, что эти показатели не имеют достоверной взаимосвязи с проводимой экстренной терапией, так как в данном случае значительное снижение АД недопустимо в связи с возможностью ухудшения мозгового кровотока (МК). Наоборот, не-резкое колебание и относительная

Таблица 2. Среднестатистические показатели периферической гемодинамики в группе терапии адалатом

	30 мин	60 мин	120 мин	Через 3 часа	Через 6 часов
СИ	2,81	2,8	2,62	2,7	2,76
ОПСС	2101	2104	2256	2092	2102
КР	125	123	116	117	117
КИТ	77,2	77	78,8	77,4	77,8

Таблица 3. Среднестатистические показатели периферической гемодинамики в группе терапии энапом

	30 мин	60 мин	120 мин	Через 3 часа	Через 6 часов
СИ	2,78	2,59	3,07	2,9	2,81
ОПСС	2016	2069	1828	1925	1918
КР	126	113	139	132	131
КИТ	75,6	80	75,5	73,8	73,6

стабильность этих параметров (показателей) имеют важное значение для предотвращения дестабилизации МК и сохранения ауторегуляции мозговых артерий.

В группе терапии адалатом (со скоростью 1,25/1,0 мг в час через ДШВ) не выявлено статистически достоверное колебание показателей периферической гемодинамики во время наблюдения до 6 часов. При анализе цифр АД, ЧСС и показателей периферической гемодинамики не обнаружено какого либо действия адалата на сердечную деятельность у больных с ГК ,осложненным ОНМК.

В таблице № 3 приведена динамика среднестатистических показателей периферической гемодинамики у больных в контрольной группе (терапия эналаприлом малеатом 1,25 мг).

Из таблицы № 3 следует, что после проведенной терапии отмечается некоторое арифметическое повышение показателей СИ (с 2,78 до 2,81), КР (с 126 до 131) с одновременным снижением ОПСС (с 2016 до 1918). Следует отметить, что в группе терапии энапом не выявлена статистически значимая вариабельность этих показателей, даже при условии дополнительного применения у данной категории больных других гипотензивных препаратов. Эта концепция важна именно при терапии больных с ОНМК. Вышеуказанное изменение показателей периферической гемодинамики косвенно отражает фармакоме-

ханизмы действия эналаприла малеата (т.е. позитивные эффекты по отношению к ОПСС и СИ), еще раз доказывая ранее приводимые литературные данные. Влияние энала на состояние сосудистой стенки также носит стабильный характер, что отражено на цифрах КИТ (75,6; 73,6). В контрольной группе у большинства больных (91%) также зарегистрирован гипердинамический тип кровообращения.

Сравнительный анализ гипотензивной терапии в группах наблюдения выявил статистически значимую разницу в отношении таких показателей периферической гемодинамики как ОПСС и КР, которые продемонстрированы на рисунках № 4, 5.

ОПСС в группе терапии энапом на 120-й минуте достоверно отличалось в сравнении с группой адалата по темпу снижения ($p < 0,005$), и эта разница сохранялась во время наблюдения в течение 6 часов после ведения препаратов.

Коэффициент резерва - специальный показатель, которым принято пользоваться для оперативной индивидуальной оценки изменений минутного объема кровообращения, достоверно повысился в группе терапии эналаприлом малеатом через 2 часа после проводимой терапии в сравнении с группой адалата.

При анализе этих показателей через 6 часов после терапии, несмотря на арифметическое отличие между по-

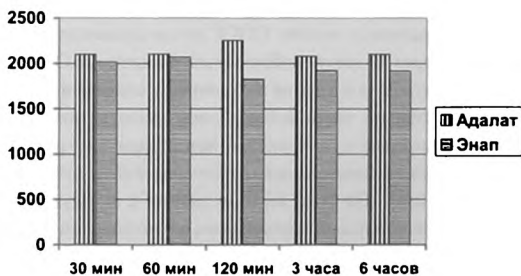


Рис.4. Динамика показателей ОПСС в сравниваемых группах терапии

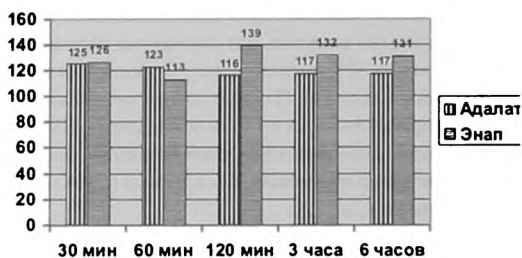


Рис.5. Динамика показателей КР в сравниваемых группах терапии

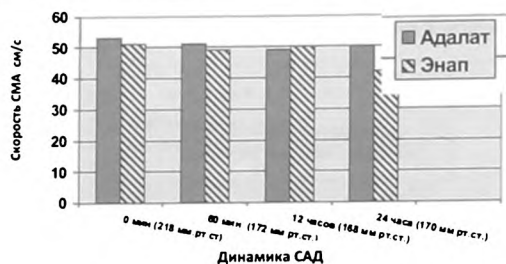


Рис.6. Средняя скорость в СМА в зависимости от цифр

казателями КР (группа адалата 117, группа энапа 131), в разных группах терапии статистически достоверной разницы не получено.

Отрицательного влияния гипотензивной терапии на ЭКГ у больных с ГК, осложненным ОНМК, не отмечено.

Вышеуказанные данные еще раз подтверждают концепцию того, что у больных с ГК, осложненным ОНМК, превалирует гипердинамический тип кровообращения. Результаты динамического, комплексного инструментального исследования состояния сердечно-сосудистой системы позволяют предположить, что в развитии ГК большое значение имеет нарушения функциональной активности сердца и артериальных сосудов на фоне имеющихся структурных изменений. Своевременная оценка и коррекция этих изменений возможно прямо коррелирует с проводимой терапией и качеством жизни больного человека.

Известно, что при резком повышении АД, особенно у больных с длительным течением ГБ, риск развития нарушения мозгового кровотока очень высокий. Механизмы ауторегуляции МК регулируются не только цифрами АД, но и состоянием метаболизма, КЩС центральной нервной системы. Важным моментом является среднее значимое колебание цифр АД (или среднего АД). То есть у больных с ОНМК резкое колебание цифр АД приводит к раннему истощению ауторегуляторных механизмов МК и к высокому риску необратимого поражения головного мозга. Соответственно, вышеуказанные обстоятельства находятся в прямой зависимости с неврологическим дефицитом у больных ОНМК, что диктует необходимость объективизации состояния МК на фоне проводимой терапии, в частности экстренной гипотензивной, в остром и раннем периоде инсульта. В литературе имеются противоречивые данные о связи системного АД и МК. Но при этом известно, что повышение системного АД более чем на 40% приводит к нарушению ауторегуляторных механизмов МК. С целью оценки состояния МК на фоне терапии больных с ГК, осложненным ОНМК, в исследовании был использован такой показатель как скорость кровотока в среднемозговых артериях (СМА) с помощью аппарата.....

На рисунке № 6 отражена динамика скорости кровотока в пСМА в зависимости от цифр САД во временном интервале с первых минут терапии и до 24 часов после нее.

При анализе результатов показателей скорости кровотока СМА у больных с ГК, осложненным ОНМК, не получено четкой корреляции между данными среднеарифметического уровня САД. Было выявлено снижение скорости кровотока в СМА через 24 после гипертонического криза в обеих группах терапии по сравнению с исходными цифрами. Если в группе терапии адалатом наблюдалось постепенное снижение скорости МК в СМА на 60-й минуте, то такой закономерности у больных, получавших внутривенный энап, не отмечено. Заслуживает внимания и тот факт, что в группе терапии энапом у 3 больных было отмечено значимое колебание цифр скорости кровотока в СМА на фоне повторных эпизодов ГК.

На фоне терапии адалатом вариабельность цифр церебрального перфузионного давления (ЦПД) не выходило за рамки допустимой (от 75 до 110 мм рт. ст.). В группе терапии энапом в двух случаях отмечено снижение ЦПД ниже 50 мм рт. ст., в связи с чем были приняты соответствующие меры устранения гипоперфузии (отмена гипотензивных перепаратов, назначение на определенный период малых доз вазопрессоров (допамина, добутрекс со скоростью 3-5 мкг/кг/мин, не более на 30 – 40 минут в обеих случаях).

В целом длительная инфузия адалата со скоростью 1 мг/час в условиях мониторингирования АД благоприятно отражалась на показателях САД, ДАД, скорости кровотока в СМА. Учитывая, что при ОНМК резкое снижение АД может привести к нарушению перфузии головного мозга, умеренный и качественный гипотензивный эффект адалата делает его препаратом выбора при данной патологии.

Одним из позитивных свойств адалата при инфузии со скоростью 1 мг/час явилось его пролонгирующее антигипертензивное действие. В процессе лечения не было зарегистрировано частых эпизодов резкого повышения АД и учащения ЧСС. Колебание цифр АД во временном интервале составляло: для САД на $11,5 \pm 4$ мм рт. ст., для ДАД на $7,8 \pm 3,5$ мм рт. ст. Это объясняется медленным сосудорасширяющим эффектом адалата в отличие от нертардных форм дигидропиридинов.

В основной группе при изучении состояния центральной и периферической гемодинамики получены следующие результаты: а) не наблюдалось достоверного изменения показателей СИ, УО, МОК; б) первая кривая достоверного снижения ОПСС зафиксирована в среднем через 75 минут; у больных с гипердинамическим типом кровообращения и низким ОПСС после снижения АД в среднем через 90 минут наблюдалось повышение ОПСС.

В контрольной группе в отличие от основной группы относительно часто наблюдались эпизоды повышения АД, которые купировались повторным внутривенным введением гипотензивных препаратов (MgSO₄, дроперидол, энап). На фоне терапии энапом и вышеуказанными гипотензивными препаратами в контрольной группе не было ухудшения показателей центральной и периферической гемодинамики. В этой же группе колебание цифр АД было достоверно выше по сравнению с основной группой, где проводилась терапия адалатом.

Выводы

Качественное гипотензивное и антигипертензивное действия адалата делают его препаратом выбора при лечении больных ОНМК с АГ с целью эффективного снижения АД и надежного его контроля.

Отсутствие негативного влияния на гемодинамику и выраженных побочных эффектов при инфузии адалата имеет большое клиническое значение и дает возможность практическому врачу более широко назначать этот препарат при ОНМК в сочетании с АГ. ■

Тунис А.В., врач 1 категории, заведующая кардиологическим отделением МБУ ЦГКБ №24, г. Екатеринбург; Ибрагимов М.С., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 УГМА, г. Екатеринбург; Андреев А.Н., проф., д.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней №2 УГМА, г. Екатеринбург; Ходыкина Л.П., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2 УГМА, г. Екатеринбург, Автор, ответственный за переписку - Ибрагимов М.С., 620085 г. Екатеринбург, пер. Рижский 16/2. Тел.: +7-343-2978385, e-mail: ibragimovmd@yandex.ru

Литература:

1. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Белоусов Ю.Б. Инсульт с точки зрения доказательной медицины. Качественная клиническая практика 2003; 4: 1 – 16.
2. Жиров И.В. Осложненные гипертонические кризы: место внутривенных блокаторов кальциевых каналов. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2007; 4: 19 – 23.
3. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Превентивная кардионеврология. С. –Петербург. 2008; 223с.
4. Андреев А.Н., Белокриницкий В.И., Дитятев В.П. Гипертонические кризы. Екатеринбург. 2007; 239с.
5. Суслина З.А., Фоякин А.В. Практическая кардионеврология. М.: ИМА – ПРЕСС; 2010; 304с.
6. Арабидзе, Г.Г. Гипертонические кризы. Кардиология 1999; 1: 86 – 88.
7. Гельфанд, Б.Р., Лысенко Г.В. Мониторинг в отделениях интенсивной терапии. Сердце 2003; 1(7): 20–28.
8. Дон Х. Принятие решений в интенсивной терапии. М.: Медицина; 1995; 224с.