

На правах рукописи

Тунис Алена Владимировна

**ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ОСЛОЖНЕННЫХ
ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРИЗОВ**

14.01.05 - кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор **Андреев Аркадий Николаевич**

Научный консультант

доктор медицинских наук, профессор **Боровкова Татьяна Анатольевна**

Официальные оппоненты:

Дитятев Владимир Павлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Оранский Игорь Евгеньевич доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела восстановительной медицины и курортологии ФГБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «28» мая 2013 г. в 10 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с текстом автореферата – на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak.ed.gov.ru и на сайте академии: www.usma.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2013 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор



**Гришина
Ирина Федоровна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и состояние проблемы. Артериальная гипертензия (АГ) является распространенным патологическим состоянием, приводящим к развитию острых сосудистых катастроф [Вилкинсон Я.Б. и др., 2003]. С увеличением как диастолического, так и систолического артериального давления (АД) летальность при АГ растет экспоненциально [Гиляревский С.Р. и др., 2010], и находится в прямой зависимости от частоты развития и тяжести такого осложнения АГ, как гипертензивный криз (ГК) [Андреев А.Н. и др., 2007].

Несмотря на значительно расширившийся арсенал антигипертензивных средств, обращаемость пациентов, страдающих АГ, за экстренной медицинской помощью, не снижается, и только в г. Екатеринбурге в течение года регистрируется более 65.000 вызовов скорой помощи вследствие развития ГК [Андреев А.Н. и др., 2007]. Но даже с учетом того, что ГК являются одной из наиболее частых ситуаций в неотложной кардиологии, эта тема продолжает оставаться недостаточно освещенной в научной литературе, а незначительное число крупных многоцентровых клинических исследований не позволяет практическому врачу выработать единую тактику их купирования. В связи с этим актуальной задачей современной кардиологии является разработка эффективных стратегий лечения и профилактики гипертензивных кризов.

Важнейшей характеристикой, определяющей тяжесть ГК, является наличие осложнений, которые отмечаются более чем в 28% случаев [Жиров И.В., 2007]. Осложненные, или угрожающие жизни ГК сопровождаются развитием потенциально фатального повреждения органов-мишеней. Среди наиболее опасных осложнений ГК можно выделить развитие острого коронарного синдрома (ОКС) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), в особенности по геморрагическому типу [Карпов Ю.А., 2010]. Поэтому определение механизмов развития нарушений гемодинамики при осложненных ГК и разработка основанной на этом тактики ведения больного с ГК, осложненного ОКС или ОНМК, является важнейшей терапевтической задачей, так как правильный выбор лечения в остром периоде осложненного ГК определяет прогноз заболевания. Все вышесказанное определило актуальность, цель и научную новизну предпринятого исследования.

Цель исследования. На основе изучения сходства и различий патогенетических аспектов развития гипертензивных кризов, осложненных ОКС или ОНМК по геморрагическому типу, разработать и внедрить обоснованную и адекватную тактику их дифференцированной терапии в условиях оказания неотложной помощи.

Задачи исследования.

1. Выявить сравнительные клинико-гемодинамические особенности развития и течения гипертензивных кризов, осложненных ОКС и ОНМК по геморрагическому типу.

2. Разработать и внедрить оптимальную тактику дифференцированного лечения ГК, осложненных ОКС, в условиях оказания неотложной помощи, в за-

висимости от использования базовых лекарственных средств: клофелина или эналаприла малеата (энапа).

3. Разработать и внедрить оптимальную тактику дифференцированного лечения ГК, осложненных ОНМК по геморрагическому типу, в условиях оказания неотложной помощи, в зависимости от использования базовых лекарственных средств: адалата или эналаприла малеата (энапа).

4. На основании данных интегральной реовазографии тела (ИРГТ) показать дифференциально-диагностическое и прогностическое значение параметров гемодинамики при двух сравниваемых вариантах осложненных ГК.

Научная новизна исследования. Впервые изучены сравнительные клинико-гемодинамические особенности развития и течения ГК, осложненных ОКС и ОНМК по геморрагическому типу. Определено дифференциально-диагностическое и прогностическое значение параметров ИРГТ при различных вариантах ГК, осложненных ОКС и ОНМК по геморрагическому типу. Проведен сравнительный анализ эффективности применения внутривенных форм гипотензивных препаратов клофелина и эналаприла малеата (энапа) у больных с ГК, осложненным ОКС, и представлены клинические и инструментальные доказательства избранной тактики ведения больных. Показан положительный антигипертензивный и стабилизирующий системные гемодинамические параметры эффект инъекционной формы клофелина у больных с ГК, осложненным ОКС. Установлены возможность и необходимость применения клофелина в комплексной терапии ГК, осложненного ОКС.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности применения внутривенных форм гипотензивных препаратов адалата и эналаприла малеата (энапа) у больных с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу, и представлены клинические и инструментальные доказательства избранной тактики. Показан положительный антигипертензивный и стабилизирующий системные и церебральные гемодинамические параметры эффект инъекционной формы адалата у больных с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу. Установлены возможность и необходимость применения адалата в комплексной терапии ОНМК у больных с ГК.

Разработана в целом тактика дифференцированного подхода к обследованию и лечению ГК, осложненных ОКС и ОНМК по геморрагическому типу, в условиях неотложной помощи, в зависимости от их клинического течения.

Практическое значение исследования Полученные результаты подтверждают необходимость дифференцированного подхода к терапии осложненных ГК с использованием различных гипотензивных препаратов в зависимости от патогенетических особенностей ГК и клинического характера его осложнений - ОКС или ОНМК по геморрагическому типу.

Выявленные критерии эффективности при использовании внутривенного введения клофелина у пациентов с ГК, осложненным ОКС, и адалата у больных с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу, позволяют рекомендовать данные лекарственные средства для широкого внедрения при лечении рассматриваемых форм патологии в условиях неотложной помощи.

Результаты, полученные с помощью ИРГТ, позволяют рекомендовать к широкому применению данный диагностический метод для уточнения вариантов осложнений ГК и определения прогноза в каждом конкретном случае.

Положения, выносимые на защиту.

1. При лечении ГК, осложненных ОКС, позитивная динамика показателей АД и состояния больного в целом практически не зависит от используемого варианта терапии, тогда как динамика ЧСС более стабильна при использовании клофелина в качестве базового препарата, нежели в случае применения энапа.

2. В процессе мониторингования с помощью ИРГТ состояния больных с ГК, осложненным ОКС и лечившихся с использованием энапа, определяются такие прогностически негативные моменты, как повышение УИ в среднем на 45-й минуте наблюдения, отчетливо совпадающее с «пиком» увеличения ЧСС, и снижением КР; эти эффекты отсутствуют в случае применения клофелина.

3. Отмечается достоверно более значимая позитивная динамика купирования коронарного болевого синдрома при лечении ГК, осложненного ОКС, при использовании клофелина, чем при использовании энапа.

4. При лечении ГК, осложненного ОНМК по геморрагическому типу использование адалата оказалось более эффективным и безопасным, позволив достичь быстрого и стабильного снижения АД при стабильной динамике ЧСС.

5. В процессе мониторингования с помощью ИРГТ состояния больных с ГК, осложненным ОНМК и лечившимися с использованием адалата, комплексное улучшение показателей центральной, периферической и церебральной гемодинамики, пролонгирующее антигипертензивное действие адалата, позволяет рассматривать его как препарат выбора для пациентов с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу.

6. Результаты, полученные с помощью метода ИРГТ, подтверждают необходимость дифференцированного подхода к терапии осложненных ГК с использованием различных гипотензивных препаратов в зависимости от патогенетических особенностей ГК и клинического характера осложнений - ОКС или ОНМК по геморрагическому типу.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в работу отделения анестезиологии и реаниматологии, блока интенсивной терапии кардиологического и неврологического отделений МБУ ЦГКБ №24; используются при обучении студентов 4-6 курсов лечебно-профилактического факультета, интернов, ординаторов, аспирантов, на курсах повышения квалификации по анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии.

Личный вклад автора в проведенное исследование. Личное участие автора выразилось в предложении идеи и цели научного исследования, в разработке необходимых методологических подходов. Самостоятельно автором проведены набор материала, клинические обследования и лечебные мероприятия, сформулированы основные положения, результаты, выводы, практические рекомендации; проведены математический анализ и статистическая обработка полученных результатов, и их внедрение в практику здравоохранения.

Апробация работы. Материалы диссертации обсуждены на совещаниях кафедры внутренних болезней №2 и кафедры реаниматологии и анестезиологии УГМА, совместно с сотрудниками МБУ ЦГКБ №24, МБУ ЦГКБ №6.

По теме диссертации опубликовано 19 работ, в том числе 3 - в реферируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 3 глав собственных исследований и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографии. Список литературы включает 211 источников, из них 120 отечественных и 91 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 5 таблицами и 21 рисунком.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проводилось с 2006 по 2011 гг. в МБУ «Центральная городская клиническая больница №24» на базе кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Минздрава России» (заведующий кафедрой профессор Андреев А.Н.).

В исследование включены 128 больных, длительно страдающих гипертонической болезнью, с развившимися осложненными ГК, возраст которых составил от 38 до 72 лет ($m=55\pm4,8$); из них 55 мужчин и 73 женщины. 123 пациента (96,1%) были доставлены в стационар бригадами скорой медицинской помощи, у 5 (3,9%) осложненные ГК констатированы как внутривидовые в течение первых суток пребывания в стационаре.

Все 128 пациентов были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОАР-ПИТ), где осуществлялись все лечебно-диагностические мероприятия. Лечение и обследование пациентов проводились автором на основе информированного согласия, в соответствии с медико-экономическими стандартами IV уровня.

Исходя из цели и задач диссертационной работы, все пациенты, входящие в исследование, были разделены на две группы наблюдений, полностью сопоставимых по полу, возрасту и длительности течения гипертонической болезни.

1-ю группу составили пациенты с ГК, осложненными ОКС ($n=67$; 52,3%; из них мужчин 38 (56,72%), женщин 29 (43,28%). Критериями установления диагноза «ОКС» явились выраженный ангинозный приступ, не купирующийся после сублингвального приема нитроглицерина, продолжающийся более 15 минут до первого контакта с врачом, сопровождающийся ЭКГ-изменениями, характерными для ишемии или повреждения миокарда (депрессия или подъем сегмента ST, резкое снижение амплитуды зубца R, инверсия зубца T, впервые или повторно возникшая острая блокада ножек пучка Гиса). В зависимости от изменений сегмента ST пациенты получали соответствующее лечение: больным с ОКСпST ($n=13$) была назначена тромболитическая терапия (стрептокиназа 1500000 МЕ или актилизе 100 МЕ); 54 пациентам с диагнозом ОКСбST - низкомолекулярный гепарин (НМГ) эноксапарин 80 мг 2 раза в день подкожно. Антагонисты кальциевых каналов назначались в случаях абсолютных противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов. Из наркотических анальгетиков применялись морфин 10 мг (70%), промедол 20 мг (23%), фен-

танил 0,1 мг (7%). Терапия в обеих сравниваемых подгруппах была полностью сопоставима ($p > 0,05$).

Больные 1-й группы были подразделены методом конвертов на 2 подгруппы: 1-ю основную ($n=35$), и 1-ю сравнения ($n=32$). Пациентам 1-й основной подгруппы проводилась базисная лекарственная терапия ГК препаратом клофелин в дозе 0,01 мг внутривенно в разведении физиологическим раствором 20 мл; 1-й подгруппы сравнения - препаратом энап (эналаприла малеат) в дозе 1,25 мг внутривенно в разведении физиологическим раствором 20 мл.

В последующем 27 (40,3%) больных с формирующимся острым инфарктом миокарда были переведены в отделения интервенционной кардиологии ГКБ №33 и Екатеринбургского кардиологического центра для проведения экстренной коронароангиографии с последующим стентированием. Прочие 40 (59,7%) пациентов продолжили лечение в кардиологическом отделении с диагнозом: ИБС: нестабильная стенокардия. Летальных исходов в 1-й группе наблюдений не было на протяжении всего периода лечения.

2-ю группу наблюдений составили пациенты с ГК, осложненными ОНМК по геморрагическому типу ($n=61$; 47,7%; из них мужчин 32 (52,46%), женщин 29 (47,54%). Диагноз ОНМК по геморрагическому типу был установлен совместно с врачом неврологом на основании клинической картины, результатов люмбальной пункции и компьютерно-томографического (КТ) исследования. Основу ОНМК представляли небольших размеров внутримозговые кровоизлияния ($n=53$; 86,89%), которые диагностировалась клинически, с помощью люмбальной пункции и после проведения КТ. У 8 (13,11%) больных были выявлены внутричерепные гематомы значительно больших размеров, в связи с чем в дальнейшем они были переведены в нейрохирургическое отделение ГКБ №40 для оперативного лечения. Прочие 53 (86,89%) пациента лечились в неврологическом отделении. Ни в одном случае клинически и на основании нейровизуализационных исследований не выявлено гематом, локализовавшихся непосредственно вблизи желудочков головного мозга, приводящих к окклюзии ликворных путей, сопровождавшихся прорывом крови в желудочковую систему. Летальных исходов во 2-й группе за весь период наблюдения не было.

2-я группа также была подразделена методом конвертов на 2-ю основную подгруппу ($n=30$), в которой больные получали в качестве базисной лекарственной терапии препарат адалат (нифедипин) в дозе 5 мг через дозатор шприцевой внутривенный (ДШВ), и 2-ю подгруппу сравнения ($n=31$), получавших препарат энап (эналаприла малеат) в дозе 1,25 мг внутривенно в разведении физиологическим раствором 20 мл. Прочая терапия в обеих сравниваемых подгруппах 2-й группы наблюдений была полностью сопоставима ($p > 0,05$).

Критериями исключения явились все прочие варианты ГК; ХСН III-IV ФК (NYHA); тяжелые формы сахарного диабета в период декомпенсации; выраженная бронхолегочная патология в фазе обострения; индивидуальная непереносимость и наличие противопоказаний к ЛС, применяемым в исследовании.

Методы исследования были разделены на стандартные клиничко-диагностические и инструментальные, предусмотренные медико-экономическими стандартами IV уровня, и дополнительные.

Сразу при поступлении больного в ОРИТ-ПИТ начинали мониторирование АД в течение первых суток с интервалом 5 минут первые 45 минут, затем через 15 минут в течение 2-3 часов, далее через 30 минут в течение 3-4 часов, затем через 60 минут после стабилизации состояния центральной гемодинамики; круглосуточное мониторирование ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях через 30-40 минут первые 3-6 часов; мониторирование ЧСС, ЧДД, SpO₂ аппаратом SOMEN («Монитор пациента мультипараметровый STAR 8000»).

Для характеристики динамики болевого синдрома в 1-й группе наблюдений использовалась модернизированная Карта оценки болевого синдрома [Кузнецова О.Ю., Еремина Э.Э., 2003], включающая оценку выраженности, характера, иррадиации боли, моторной реакции пациента и динамики АД и ЧСС.

Во 2-й группе наблюдений для дифференциальной диагностики ОНМК по геморрагическому типу был использован стандартный алгоритм [EUSI: Европейские рекомендации по ведению инсульта, 2004]: выявление анамнеза гипертонической болезни; КТ-исследование; проведение люмбальной пункции.

КТ головного мозга проводилась на аппарате SOMATOM Emotion SIEMENS. Кровоизлияние в мозг (внутричерепная гематома) диагностировалось на основании появления очага («масс-эффекта») с плотностью до 80 ед. Хаунсфилда, что является следствием образования сгустка крови, и зоны пониженной плотности вокруг, развивающейся из-за отека ткани мозга [Трофимова Т.Н. и др., 2005].

Для оценки параметров мозгового кровотока и безопасности применяемых ЛС, пациентам 2-й группы проводилась ультразвуковая транскраниальная доплерография (УЗДГ) четырехкратно в динамике: до начала лечения при поступлении больного в ОРИТ-ПИТ, через 60 минут, 12 часов и 24 часа. Использовалась компьютерная система TC2020 Pioneer EME-Nicolet (Германия- США) с датчиком 2 МГц для исследования кровотока височным доступом. Оценивался параметр, имеющий наибольшее диагностическое значение - линейная скорость кровотока (ЛСК) в средней мозговой артерии (СМА) [Гайдар Б.В. и др., 1994].

Дополнительно исследовались показатели гемодинамики по методике интегральной реографии тела (ИРГТ) аппаратом Диамант (комплекс КМ-АР-01, комплектация «Диамант-М», сертификат соответствия Госстандарта РФ №РОСС RU.ME01.B05934), предназначенного для непрерывного контроля состояния человека в практике анестезиологии и интенсивной терапии [Гельфанд Б.Р., Лысенко Г.В., 2003]. В динамике изучались следующие параметры:

- ударный, или систолический объем крови (УОК) - объем крови, выбрасываемый в аорту желудочком сердца за одну систолу (норма 60-90 мл);
- ударный индекс (УИ) - показатель УОК в расчете на единицу поверхности тела (норма $42-47 \pm 8,5$ мл/мин.);
- минутный объем крови (МОК), или сердечный выброс - общее количество крови, выбрасываемое сердцем в аорту за одну минуту (норма 4-6 л/мин.);
- сердечный индекс (СИ) - величина МОК, выраженная к площади поверхности тела (норма $3,10 \pm 0,7$ л/(мин*м²));
- общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) - суммарное сопротивление параллельных сосудистых сетей большого круга кровообра-

ния в зависимости от градиента давления и скорости кровотока (норма $800-1900$ дин / с * см²);

- показатель коэффициента резерва (КР), представляющий отношение фактического (измененного) МОК к его должной величине в условиях покоя, позволяющий оценить состояние гемодинамики при проводимой терапии (норма $100 \pm 10\%$);

- коэффициент интегральной тоничности (КИТ), для оценки общего тонуса артериальной системы (норма 73-77).

Таким образом, на основе методов исследования, диагностики и лечения, разработан дизайн диссертационной работы (рис. 1).



Рис. 1. Дизайн исследования.

Статистический анализ проведен с использованием программного комплекса Number Cruncher Statistics Software 2001, с обработкой материала по группам с помощью методов вариационной статистики, включающих вычисление средних значений, ошибок средних, стандартных отклонений, доверительных интервалов. Для оценки нормальности распределения количественных данных использовались критерии Шапиро-Уилка и Андерсона-Дарлинга. Для сравнения полученных в разных группах результатов терапии, выраженных в количественной шкале, использовался непараметрический дисперсионный анализ Крускалла-Уоллиса с критерием множественных Z сравнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из основных критериев эффективности терапии любого ГК является положительная динамика АД, не сопровождающаяся высокой вариабельностью как самого АД, так и сердечного ритма. На рис. 2-4 приведена сравнительная динамика значений САД, ДАД и ЧСС в исследуемых подгруппах 1-й группы в течение первого часа проводимой интенсивной терапии ГК.

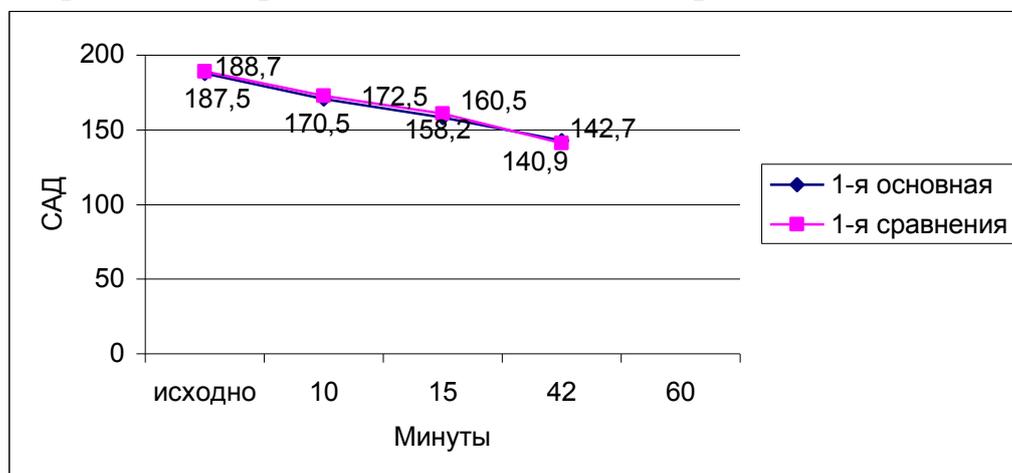


Рис. 2. Динамика САД в исследуемых подгруппах 1-й группы.

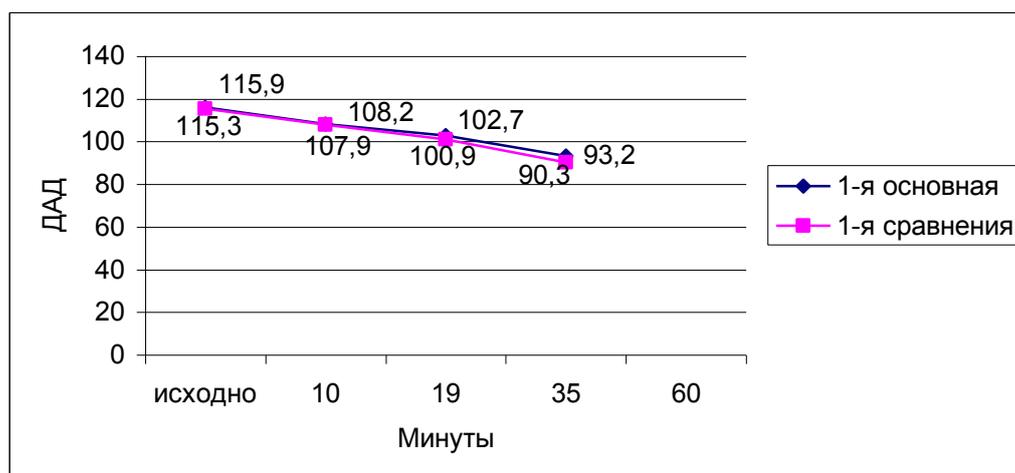


Рис. 3. Динамика ДАД в исследуемых подгруппах 1-й группы.

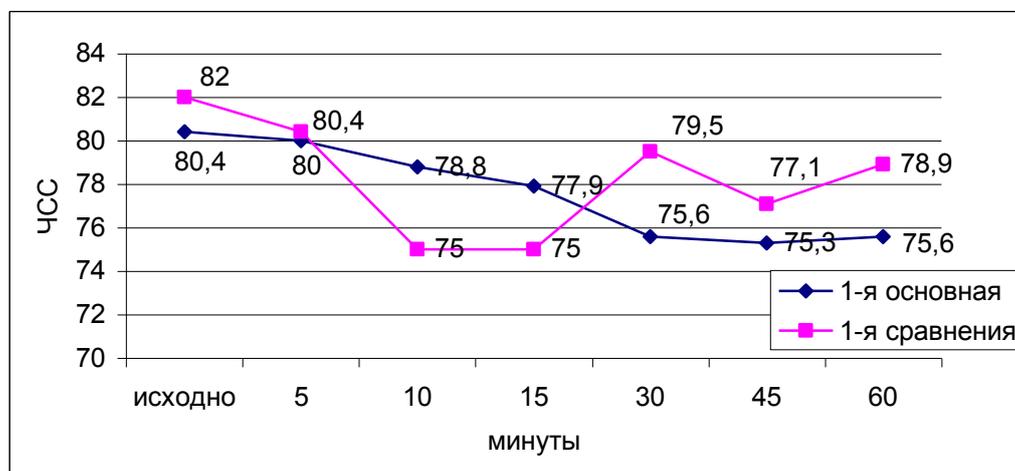


Рис. 4. Динамика ЧСС в исследуемых подгруппах 1-й группы.

Средние значения САД в сравниваемых подгруппах до начала терапии были сопоставимыми ($p > 0,05$). Первый пик статистически значимого снижения САД наблюдался на 18-й минуте от начала терапии: в 1-й основной группе он составил 158,2 мм рт. ст., т.е. АД снизилось на 15,6% от исходного, а в 1-й группе сравнения соответственно 160,5 мм рт. ст. – снижение на 14,9% от исходного. Снижение САД до рекомендуемых ВНОК значений было достигнуто в среднем через 42 минуты после начала терапии: в 1-й основной группе до 142,7 мм рт. ст. (на 44,8 мм рт. ст.; 23,9% от исходного АД; $p < 0,05$), а в 1-й группе сравнения до 140,9 мм рт. ст. (на 47,8 мм рт. ст.; 25,3% от исходного АД; $p < 0,05$). Статистически достоверного различия снижения САД в динамике в 1-й основной и 1-й подгруппах сравнения не выявлено.

Динамика ДАД на фоне терапии также не выявила статистически достоверной разницы ($p < 0,05$). При исходном ДАД в 1-й основной группе и 1-й группе сравнения, соответственно 115,9 и 115,3 мм. рт. ст., первая кривая достоверного снижения ДАД наблюдалась через 19 минут после начала терапии в обеих подгруппах. В 1-й основной подгруппе ДАД снизилось до 102,7 мм рт. ст., а в 1-й группе сравнения - до 100,9 мм рт. ст. ($p > 0,001$). Снижение ДАД до рекомендуемых ВНОК цифр было достигнуто на 35-й минуте. В 1-й основной группе ДАД снизилось до 93,2 мм рт. ст. (на 19,6%; $p < 0,001$); в 1-й группе сравнения - до 90,3 мм. рт. ст., т.е. на 21,7% от исходного ($p < 0,001$).

Вариабельность ЧСС была достоверно выше в 1-й подгруппе сравнения, у больных, лечившихся с использованием энапа, чем в 1-й основной подгруппе, среди пациентов, получавших лечение клофелином ($p < 0,05$). Важно, что ни в одном наблюдении нами не отмечены такие описанные побочные эффекты клофелина, как «короткая фаза» повышения АД и развитие брадикардии.

Также в 1-й группе оценивались характеристики боли при ОКС в динамике согласно модернизированной Карте оценки болевого синдрома (рис. 5).

До начала терапии разницы в критериях болевого синдрома между подгруппами не выявлено ($p > 0,05$), но, в процессе лечения достоверно уменьшились все характеристики боли в обеих сравниваемых подгруппах ($p < 0,05$). В 1-й основной подгруппе выраженность болевого синдрома снизилась на 89% (от 3,1 до 0,34 баллов), характер - на 89,3% (от 2,8 до 0,3 баллов), иррадиация - на 87,1% (от 2,4 до 0,31 баллов), моторная реакция - на 88,9% (от 2,7 до 0,3 баллов); $p < 0,001$. В 1-й подгруппе сравнения эти показатели выглядели соответственно: выраженность боли уменьшилась на 79,3% (от 2,9 до 0,6 баллов), характер - на 80,8% (от 2,6 до 0,5 баллов), иррадиация - на 82,1% (от 2,8 до 0,5 баллов), моторная реакция - на 83,3% (от 2,4 до 0,4 баллов); $p < 0,001$. Интенсивность болевого синдрома более значимо снизилась именно в 1-й основной подгруппе (терапия клофелином) в сравнении с 1-й подгруппой сравнения (терапия энапом); $p < 0,005$. Установлено достоверное уменьшение потребности в наркотических анальгетиках и, соответственно, снижение рецидивов болевого синдрома в 1-й основной подгруппе (терапия клофелином): рецидивы болевого синдрома у пациентов 1-й основной подгруппы отмечены в 2 (6,25%) случаях, 1-й подгруппы сравнения – в 8 (22,85%); $p < 0,05$.

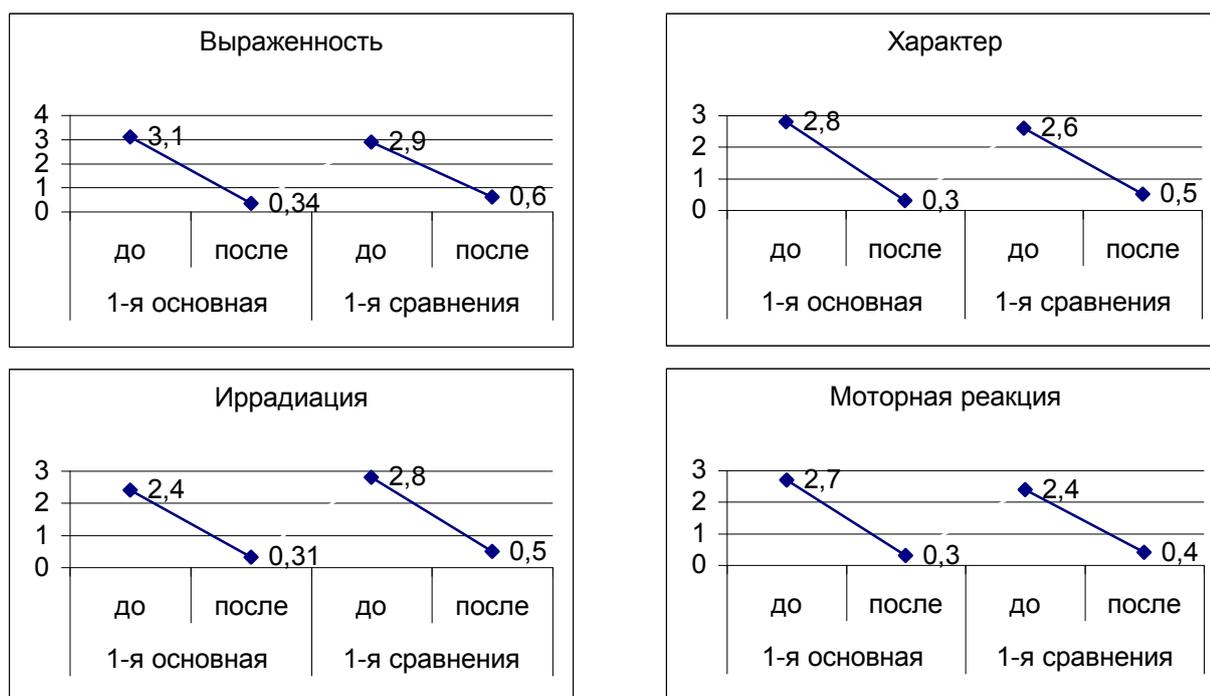


Рис. 5. Динамика болевого синдрома до и после лечения в исследуемых подгруппах 1-й группы в баллах.

Для объективизации полученных данных оценивались показатели состояния периферической гемодинамики по данным интегральной реовазографии тела (ИРГТ) с использованием аппарата «Диамант-М» (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей ИРГТ в 1-й группе наблюдений

Показатели	10 минут		15 минут		30 минут		45 минут		60 минут	
	1-я основная	1-я сравнения								
УОК, мл	73,7	74,2	73,5	75,5	72,4	74,1	71,8	71,2	72,0	70,2
УИ, отн. ед.	38,9	45,3	38,8	43,5	38,2	50,7	49,1	43,4	38,0	42,8
МОК, л/мин	4,75	4,90	4,78	5,49	4,85	4,67	4,49	4,96	4,53	4,93
СИ, л/(мин·м ²)	2,50	2,99	2,52	3,16	2,56	3,19	3,07	3,02	2,79	3,00
ОПСС, дин / с * см ²	1871	1559	1860	1613	1831	1693	1762	1540	1961	1550
КР	110,3	118,4	111,0	120,0	112,7	117,7	115,9	116,7	105,3	113,1
КИТ	81,3	83,9	80,3	80,2	79,9	81,3	82,4	83,1	81,6	81,5

В обеих сравниваемых подгруппах в течение первого часа интенсивной терапии не отмечено статистически достоверной динамики УОК, который находился в пределах нормальных величин и варьировал незначительно ($p > 0,05$). УИ в 1-й основной подгруппе на 45-й минуте незначительно повысился до 49,1

($p>0,05$), но к 60-й минуте вновь пришел к исходному; в 1-й подгруппе сравнения УИ также незначительно повысился на 30-й минуте с возвращением к исходному через час. Но указанное повышение УИ в 1-й подгруппе сравнения совпало по времени с «пиком» увеличения ЧСС (рис. 4), чего не произошло у больных 1-й основной подгруппы (лечение клофелином). МОК незначительно варьировал в пределах нормальных величин в обеих подгруппах ($p>0,05$). Изначально сниженный СИ в обеих подгруппах в конце первого часа терапии несколько увеличился, хотя и не достиг нормальных значений ($p>0,05$).

КР в 1-й основной подгруппе при изначально незначительном повышении от должного - 110,3 ($p>0,05$), после проведенной терапии (клофелин) через 60 минут достоверно снизился до нормальных значений - 105,3 (-4,75%; $p<0,05$). В 1-й подгруппе сравнения (энап) КР, изначально более высокий как от верхней границы нормы, так и по отношению к 1-й основной подгруппе - 118,4 ($p<0,05$), снизился до 113,1 (-4,48%; $p<0,05$). Несмотря на кажущееся отсутствие различий ($p>0,05$), более значимая тенденция к нормализации КР отмечена именно в 1-й основной подгруппе (рис. 6).

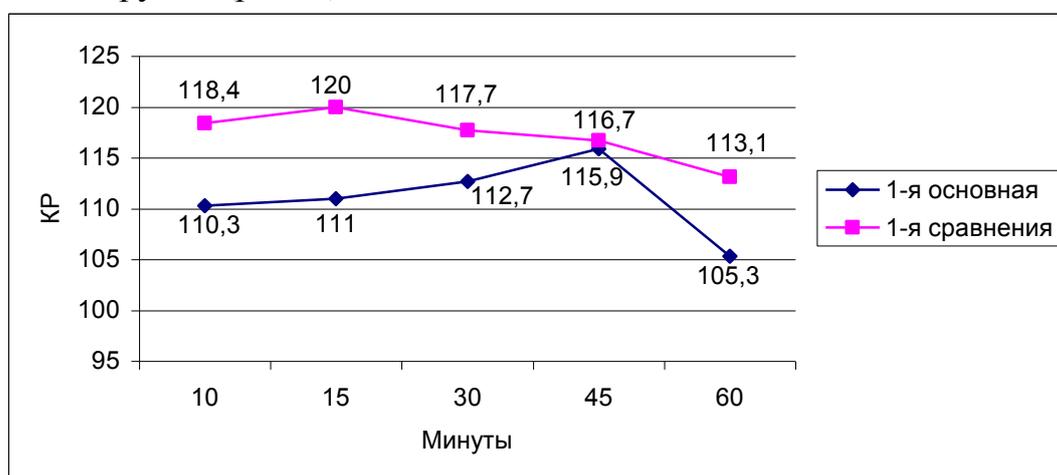


Рис. 6. Динамика показателей КР в 1-й группе наблюдений.

Общий тонус артериальной системы (артериальный импеданс) оценили согласно коэффициенту интегральной тоничности (КИТ) (рис. 7).

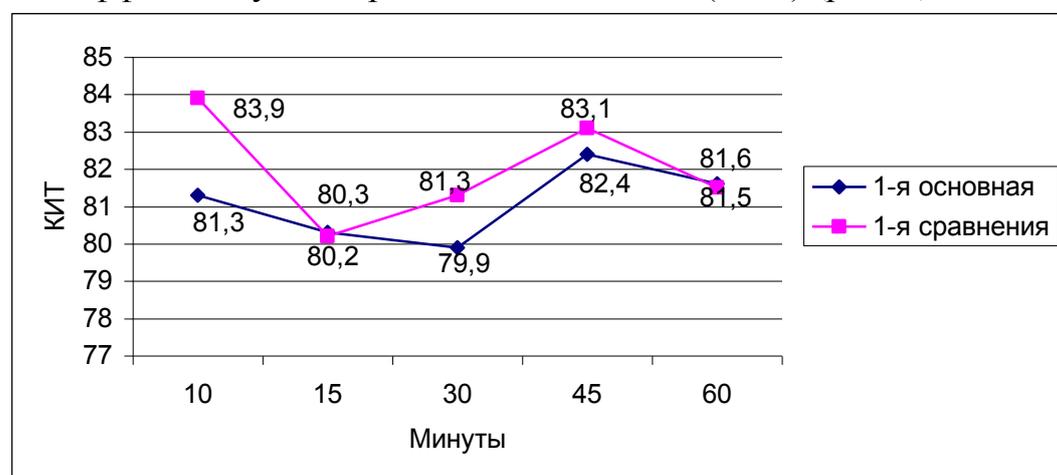


Рис. 7. Динамика показателей КИТ в 1-й группе.

Изначально показатель КИТ в обеих сравниваемых подгруппах был достоверно повышен от границ нормальных значений (73-77): соответственно 81,3 и 83,9; $p < 0,05$. После проведенной терапии показатели КИТ практически не изменились, соответственно до 81,6 и 81,5 ($p > 0,05$).

ОПСС изменился недостоверно: в 1-й основной подгруппе от 1871 до 1961 ($p > 0,05$); в 1-й подгруппе сравнения - от 1559 до 1550 ($p > 0,05$) (рис. 8).

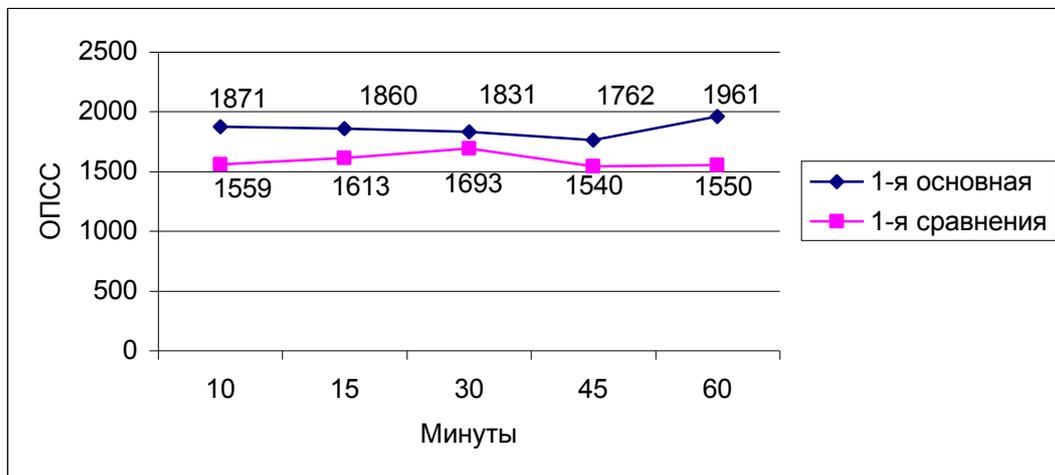


Рис. 8. Динамика показателей ОПСС в 1-й группе.

Таким образом, в 1-й группе наблюдений динамика позитивных изменений САД и ДАД представлялась линейной в обеих сравниваемых подгруппах и не зависела от используемого варианта терапии. В отличие от этого, динамика ЧСС представлялась отчетливо более «плавной» и стабильной у лиц, в лечении которых использовался клофелин. Более того, при использовании энапа отмечалось повышение УИ на 45-й минуте мониторингования состояния больных с помощью ИРГТ, и данное повышение УИ совпало по времени с «пиком» увеличения ЧСС, чего не наблюдалось у больных, лечившихся клофелином. КР, указывающий на степень соответствия МОК его должному значению и имеющий прогностическую ценность, при применении клофелина стремился к нормальным показателям, тогда как у больных, в лечении которых использовался энап, пусть незначительно, но еще более снижался, что являлось негативным фактором. Наконец, лучшая положительная динамика болевого синдрома также отмечена у больных, в лечении которых применялся клофелин.

Во 2-й группе наблюдений (ГК, осложненный ОНМК по геморрагическому типу) сравнительная динамика изменений АД и ЧСС в исследуемых подгруппах в течение первого часа интенсивной терапии представлена на рис. 9-11.

Во 2-й основной подгруппе введение адалата через ДШВ с начальной скоростью 1,25 мг/час, через 24 минуты привело к снижению САД в среднем на 18%, а ДАД на 14% ($p < 0,005$). В последующем, при продолжении введения препарата с той же скоростью, в течение 50 минут САД и ДАД снизились еще на 2% и 1% соответственно. В среднем на 63-й минуте САД снизилось на 22%, а ДАД на 17%. После достижения целевого уровня АД скорость инфузии была снижена до 1,0 мг/час. При этом на фоне медленной инфузии адалата дальнейшего повышения АД не наблюдалось.

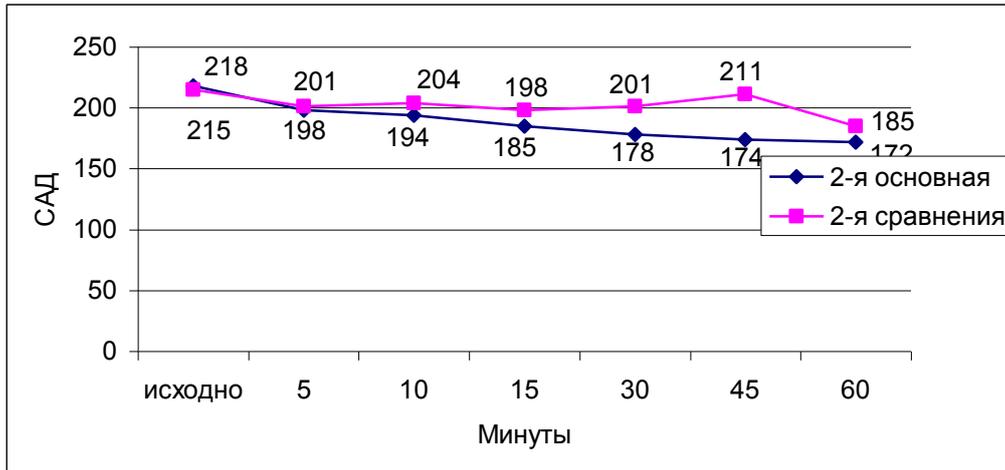


Рис. 9. Динамика САД в подгруппах наблюдения 2-й группы.

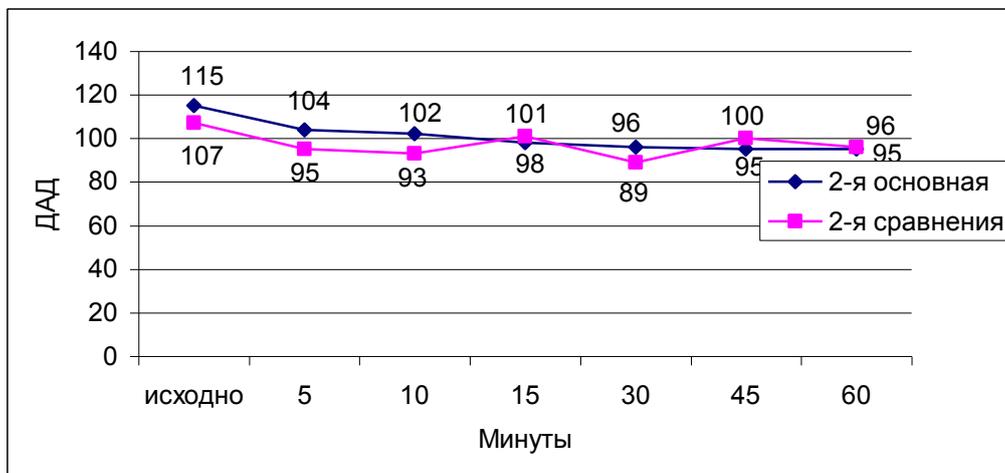


Рис. 10. Динамика ДАД в подгруппах наблюдения 2-й группы.

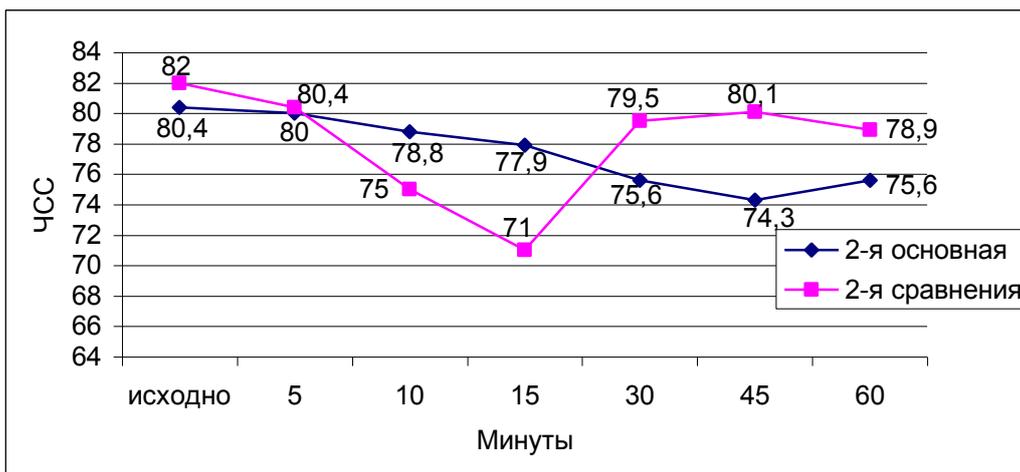


Рис. 11. Динамика ЧСС в подгруппах наблюдения 2-й группы.

Во 2-й подгруппе сравнения после внутривенного введения энапа 1,25 мг динамика снижения САД и ДАД представлялась иной в сравнении с результатами, полученными в 2-й основной подгруппе, и различно варьировала во временном интервале. Значимое снижение цифр этих показателей чередовалось с по-

вышением АД на 45-й минуте, причем как систолического, так и диастолического: САД - практически до изначальных показателей - до 211 мм рт.ст., ДАД - до 100 мм. рт. ст. Это могло представлять опасность дальнейшего прогрессирования ОНМК по геморрагическому типу. Это привело к необходимости повторного введения гипотензивных препаратов для снижения и последующей стабилизации АД. Также было отмечено значимое арифметическое колебание цифр АД именно во 2-й подгруппе сравнения в течение первых суток лечения.

В итоге, несмотря на то, что изначально и через 60 минут интенсивной терапии сравнительные показатели САД и ДАД в подгруппах были сопоставимы ($p > 0,05$), очень важным явился факт значимо меньшей вариабельности АД, а также потребности в дополнительном введении лекарственных средств во 2-й основной подгруппе (терапия адалатом через ДШВ). Именно это определило лучший прогноз у лиц с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу во 2-й основной подгруппе.

При анализе динамики установлено, что во 2-й подгруппе сравнения (энап) вариабельность ЧСС была достоверно больше, чем во 2-й основной подгруппе (адалат); $p < 0,05$. Данную вариабельность можно сопоставить с колебаниями САД и ДАД, также более выраженными во 2-й подгруппе сравнения, что указывает на нестабильность гемодинамики при применении энапа у пациентов с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу.

Поскольку при лечении ГК, осложненного ОНМК, необходимо учитывать не только параметры системной гемодинамики, но и локальной, в частности, показатели мозгового кровотока, был применен метод УЗДГ. Оценивалась средняя ЛСК в СМА, сравниваемая с условной нормой, варьирующей в пределах 34-48 см/с, как показатель, имеющий наибольшее диагностическое и прогностическое значение [Гайдар Б.В. и др., 1994].

Параметры ЛСК в СМА в динамике в подгруппах наблюдений и в зависимости от динамики САД и ДАД представлены на рис. 12-13.

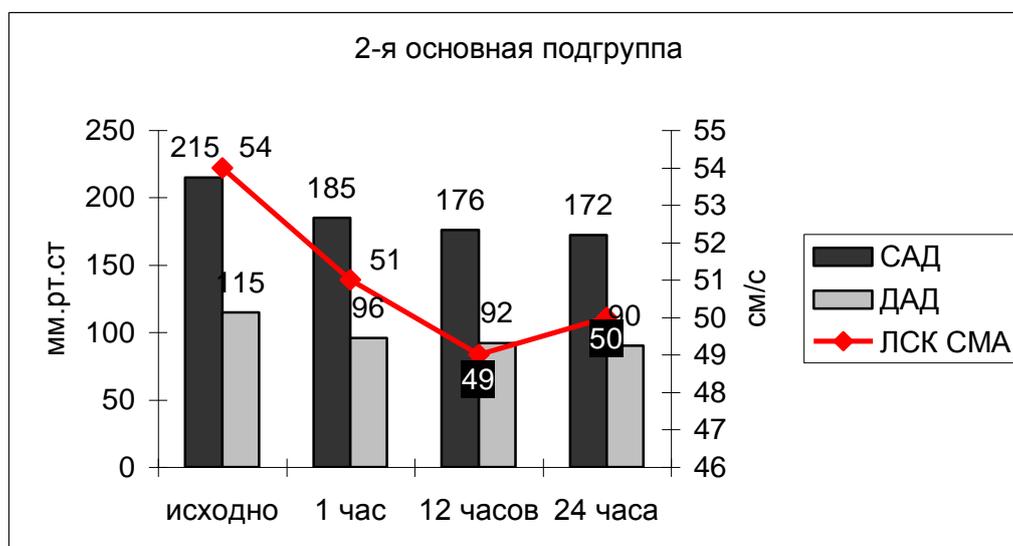


Рис. 12. Динамика ЛСК в СМА во временном интервале в зависимости от динамики САД и ДАД во 2-й основной подгруппе.

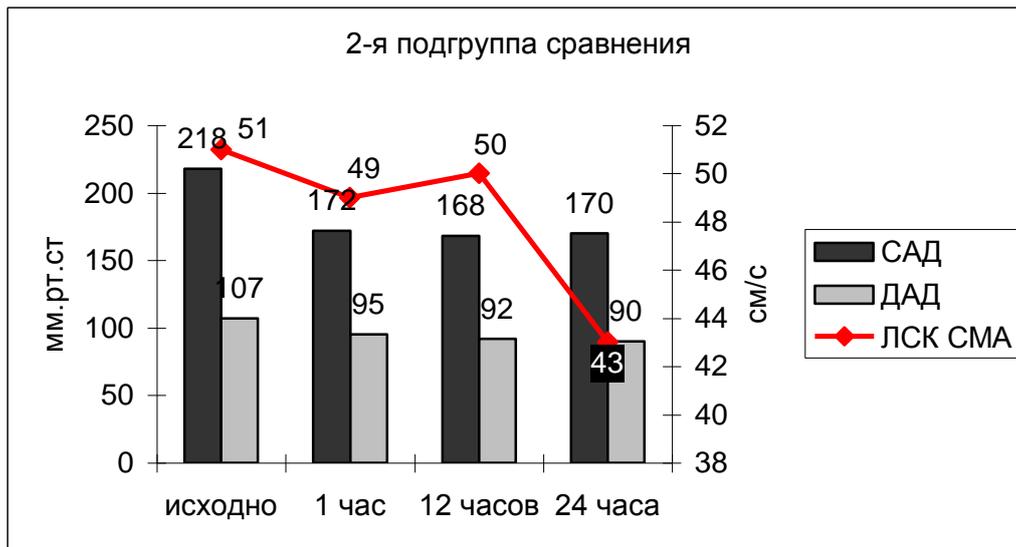


Рис. 13. Динамика ЛСК в СМА во временном интервале в зависимости от динамики САД и ДАД во 2-й подгруппе сравнения.

В обеих подгруппах ЛСК в СМА снизилась через 24 после начала терапии, что коррелировало с положительной динамикой АД и указывало на уменьшение сосудистого спазма и тенденцию к нормализации процессов церебральной гемодинамики. Но общая трактовка динамики ЛСК в СМА в подгруппах наблюдения представлялась неоднозначной.

Во 2-й основной подгруппе (адалат) снижение ЛСК в СМА было достаточно «плавным», и в течение часа от начала лечения уменьшилось от 54 до 50 см/с (-7,41%; $p > 0,05$) с последующей стабилизацией в течение суток.

Во 2-й подгруппе сравнения (энап) достоверное снижение ЛСК было достигнуто только через 24 часа от начала лечения, причем в течение первых 12 часов ЛСК в СМА практически не изменилась. Именно во 2-й подгруппе сравнения в течение этого времени 8 (25,8%) пациентам потребовалось дополнительное введение гипотензивных средств вследствие повторных повышений АД, а у 3-х из них выявлено значимое колебание цифр скорости кровотока в СМА. Далее снижение ЛСК в СМА имело характер «провала», и составило от 51 до 43 см/с (-15,68%; $p < 0,05$). Поэтому, хотя при терапии энапом снижение ЛСК в СМА, на первый взгляд, более значимо, но зафиксировано указанное снижение только через сутки, а в наиболее опасный в плане интенсификации кровоизлияния период, т.е. первые 12 часов, энап оказался значительно менее эффективен. Более того, 8 больных, переведенных впоследствии в нейрохирургическое отделение, относились именно ко 2-й подгруппе сравнения.

Таким образом, терапия адалатом во 2-й основной подгруппе оказалась наиболее эффективной и безопасной, а значит, наиболее прогностически благоприятной. Это подтверждается данными исследования церебрального перфузионного давления (ЦПД). При терапии адалатом вариабельность ЦПД не выходила за рамки допустимой (75-110 мм рт. ст.). В группе терапии энапом в двух случаях отмечено снижение ЦПД ниже 50 мм рт. ст., в связи с чем были предприняты соответствующие меры устранения гипоперфузии (отмена гипотензивных

препаратов, назначение малых доз вазопрессоров (допамин, добутрекс 3-5 мкг/кг/мин, не более чем на 30-40 минут).

Влияние проводимой терапии на состояние периферической гемодинамики оценивалось мониторингом показателей ИРГТ: в первые часы - в непрерывном режиме, в последующем - с интервалами в 15-30-60 минут (табл. 4).

Таблица 4

Динамика показателей ИРГТ во 2-й группе наблюдений

Показатели	30 минут		60 минут		120 минут		180 минут		360 минут	
	2-я основная	2-я сравнения								
УОК, мл	74,8	75,1	73,5	74,0	73,1	73,4	72,6	72,2	71,9	70,8
УИ, отн. ед.	39,3	40,3	39,1	41,6	38,4	46,7	40,1	44,4	38,4	43,8
МОК, л/мин	4,68	4,87	4,66	4,99	4,86	4,87	4,55	4,86	4,54	4,83
СИ, л/(мин·м ²)	2,81	2,78	2,8	2,59	2,62	3,07	2,7	2,9	2,76	2,81
ОПСС,	2101	2016	2104	2069	2256	1828	2092	1925	2102	1918
КР	125	126	123	113	116	139	117	132	117	131
КИТ	77,2	75,6	77	80	78,8	75,5	77,4	73,8	77,8	73,6

Примечание: исходные показатели и показатели через 30 минут полностью совпали в цифровом значении ($p>0,05$), поэтому не были указаны отдельной графой.

В сравниваемых подгруппах в течение первого часа и последующих 6 часов проведения интенсивной терапии не отмечено статистически достоверной динамики УОК и УИ, которые в течение всего периода наблюдения находились в пределах нормальных величин и варьировали незначительно ($p>0,05$).

Динамика СИ, коррелирующего с МОК, была статистически недостоверной в обеих подгруппах наблюдения ($p>0,05$). КР во 2-й основной подгруппе имел тенденцию к снижению уже в течение первого часа ($p>0,05$) и последующей стабилизации в течение 6 часов наблюдения (рис. 14).

Во 2-й подгруппе сравнения КР, напротив, оказался весьма вариабельным и повысился от 126 до 131 ($p>0,05$), что является неблагоприятным показателем для ОНМК.

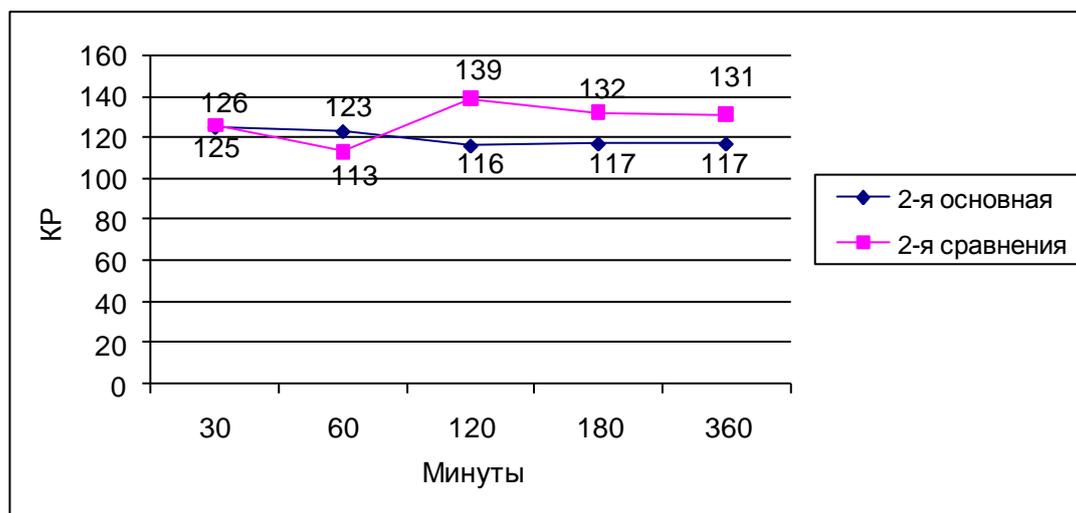


Рис. 14. Динамика показателей КР во 2-й группе наблюдений.

КИТ во 2-й основной подгруппе изменился незначительно ($p > 0,05$); во 2-й подгруппе сравнения также, как и КР, был высоко вариабелен и значительно увеличился в течение первого часа проводимой терапии до 80 ($p < 0,05$), но с последующим быстрым снижением (рис. 15).

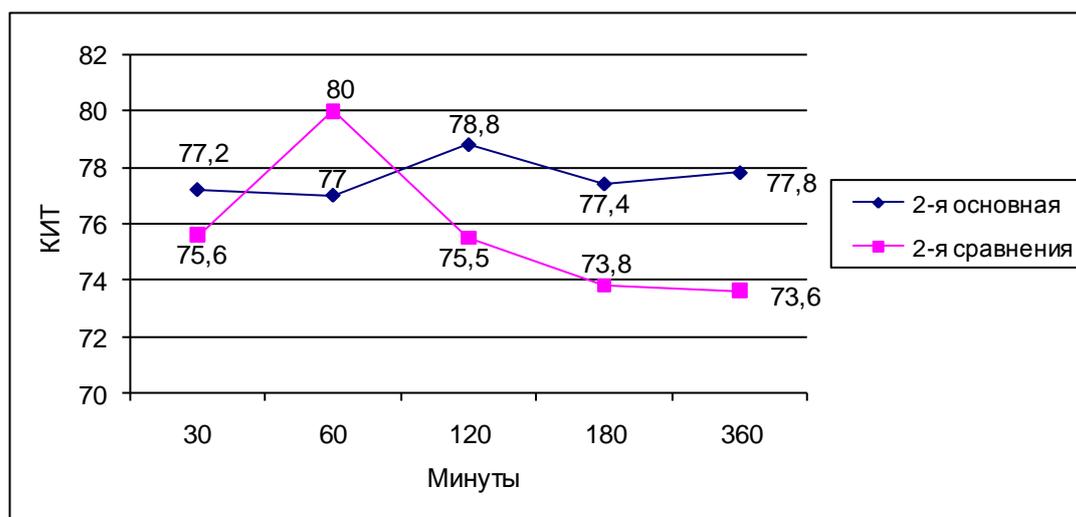


Рис. 15. Динамика показателей КИТ во 2-й группе наблюдений.

ОПСС, изначально повышенное в обеих сравниваемых подгруппах ($p < 0,05$ от нормальных величин), во 2-й основной подгруппе оставалось стабильно высоким в течение всего периода наблюдения, от 2101 до 2102 ($p > 0,05$), с «пиком» повышения на 120-й минуте, но на фоне снижения АД, что является позитивным моментом. Во 2-й подгруппе сравнения ОПСС наоборот, уже на 120 минуте, значительно снизилось от 2016 до 1828 (9,33%; $p < 0,05$), и оставалось достаточно стабильным (рис. 16).

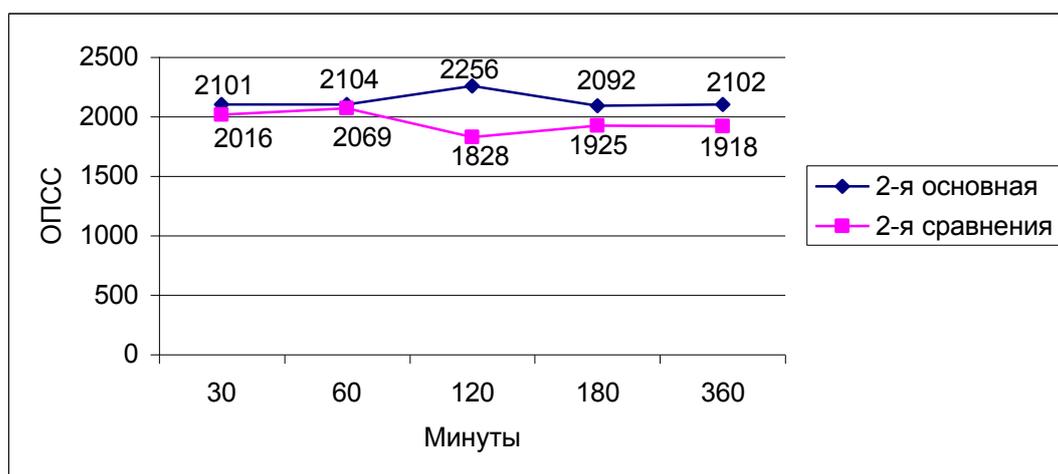


Рис. 16. Динамика показателей ОПСС во 2-й группе наблюдений.

Следовательно, терапия адалатом оказалась более эффективна и безопасна для купирования ГК у больных с геморрагическим инсультом, и позволила достичь быстрого и стабильного снижения АД при стабильной же динамике ЧСС, что очень важно с точки зрения снижения вероятности прогрессирования внутримозгового кровоизлияния и/или недопущения его рецидива в самые короткие сроки. Это подтверждается динамикой показателей ИРГТ.

В табл. 5 приведены наиболее значимые параметры гемодинамики подгрупп сравнения исходно и через час проведения интенсивной терапии.

Таблица 5

Сопоставления показателей гемодинамики в подгруппах сравнения

Подгруппы наблюдений (n=128)	Показатели									
	САД /ДАД (мм. рт. ст)		СИ л/ (мин·м ²)		КР		КИТ		ОПСС	
	исходно	через 1 час	исходно	через 1 час	исходно	через 1 час	исходно	через 1 час	исходно	через 1 час
1-я группа, ГК осложненный ОКС (n=67)										
1-я основная (n=35), клофелин	188,7/ 115,9	142,7/ 93,2*	2,5	2,79*	110,3	105,3	81,3	81,6	1871	1961
1-я сравнения (n=32), энап	187,5/ 115,3	140,9/ 90,3*	2,99	3,0	118,4	113,1	83,9	81,5	1559	1550
2-я группа, ГК осложненный ОНМК по геморрагическому типу (n=61)										
2-я основная (n=30), адалат	218/ 115	172/ 96*	2,81	2,76	126	117*	77,2	77,8	2101	2104
2-я сравнения (n=31), энап	215/ 107	185/ 95*	2,78	2,81	125	131	75,6	73,6	2016	2069

Примечание: * p<0,05

Таким образом, изначально отличающиеся гемодинамические характеристики при ГК, осложненных ОКС или ОНМК по геморрагическому типу, показали необходимость как принципиально разной тактики их лечения, так и выбор различных ЛС.

При ГК, осложненном ОКС, учитывая положительные гемодинамические эффекты клофелина, подтвержденные статистически, его анальгезирующее и седативное действие, отсутствие осложнений применения, возможно рекомендовать именно клофелин при выборе стартовой терапии данного неотложного состояния.

С учетом более быстрого и стабильного позитивного эффекта адалата, в сравнении с энапом, рассматривая в комплексе улучшение показателей центральной, периферической и церебральной гемодинамики, пролонгирующее антигипертензивное действие, можно рекомендовать адалат как препарат выбора для пациентов с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу.

ВЫВОДЫ

1. При лечении ГК, осложненных ОКС, позитивная динамика показателей АД и состояния больного не зависит от используемого варианта терапии, тогда как динамика ЧСС менее вариабельна при использовании клофелина в качестве базового препарата, нежели в случае применения энапа.

2. В процессе мониторинга с помощью ИРГТ при ГК, осложненных ОКС и лечившихся с использованием энапа, определяются такие прогностически негативные моменты, как повышение УИ в среднем на 45-й минуте наблюдения, отчетливо совпадающее с «пиком» увеличения ЧСС, и снижением КР; подобного рода эффекты отсутствуют в случае применения клофелина.

3. Отмечается достоверно более значимая позитивная динамика купирования коронарного болевого синдрома при лечении ГК, осложненного ОКС, при использовании клофелина, чем при использовании энапа.

4. При лечении ГК, осложненного ОНМК по геморрагическому типу использование адалата более эффективно и безопасно, чем использование энапа, и позволяет достичь быстрого и стабильного снижения АД при столь же стабильной динамике ЧСС.

5. У пациентов с ГК, осложненными ОНМК и лечившимися с использованием адалата, установлено комплексное достоверное улучшение показателей центральной, периферической и церебральной гемодинамики, что позволяет рассматривать данный препарат как средство выбора у этих больных.

6. Результаты, полученные с помощью метода ИРГТ подтверждают необходимость дифференцированного подхода к терапии осложненных ГК с использованием различных гипотензивных препаратов, в зависимости от патогенетических особенностей ГК и клинического характера осложнений - ОКС или ОНМК по геморрагическому типу.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходим дифференцированный подход к терапии осложненных ГК с использованием различных гипотензивных препаратов в зависимости от патогенетических особенностей ГК и клинического характера его осложнений - ОКС или ОНМК по геморрагическому типу.

2. Учитывая положительные гемодинамический и анальгезирующий эффекты клофелина у пациентов с ГК, осложненным ОКС, возможно рекомендовать данное ЛС при выборе стартовой терапии ГК, осложненного ОКС в дозе 0,01 мг внутривенно в разведении физиологическим раствором 20 мл, в течение 3-6 минут. Доказанная эффективность данного метода лечения позволяет внести клофелин в список жизненно важных лекарственных средств и стандарты оказания неотложной помощи данной категории пациентов.

3. С учетом доказанных положительных эффектов адалата в дозе 5 мг через дозатор шприцевой внутривенный, вводимого со средней скоростью 12,5 мл/час, на системную и церебральную гемодинамику у пациентов с ГК, осложненным ОНМК по геморрагическому типу, целесообразно рекомендовать адалат как средство «первого ряда» для купирования данного типа криза, и внести его в стандарты оказания неотложной помощи.

4. Результаты, полученные с помощью ИРГТ, позволяют рекомендовать к широкому применению данный диагностический метод для уточнения вариантов осложнений ГК и определения прогноза в каждом конкретном случае. С учетом доступности, воспроизводимости и доказанной диагностической ценности, необходимо использовать метод ИРГТ в практике отделений реанимации и интенсивной терапии для проведения дифференциальной диагностики и мониторинга динамики состояния пациентов с осложненными ГК.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

ГК - гипертензивный криз

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДШВ - дозатор шприцевой внутривенный

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИРГТ - интегральная реовазография тела

КИТ - коэффициент интегральной тоничности

КР - коэффициент резерва

КТ - компьютерная томография

ЛС – лекарственные средства

МК - мозговой кровоток

МОК - минутный объем крови

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОКС - острый коронарный синдром

ОКСбпST - острый коронарный синдром без подъема сегмента ST

ОКСпST - острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
 ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
 ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление
 ПИТ - палата интенсивной терапии
 САД - систолическое артериальное давление
 СИ - сердечный индекс
 СМА - средняя мозговая артерия
 УО - ударный объем
 ХСН - хроническая сердечная недостаточность
 ЦНС - центральная нервная система
 ЦПД - центральное перфузионное давление
 ЧДД - частота дыхательных движений
 ЧСС - частота сердечных сокращений
 ЭКГ - электрокардиография

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Тунис А.В. Опыт применения адалата (раствора) у больных с ОНМК, сопровождающегося артериальной гипертензией // Вестник российской военно-медицинской академии.- 2009.- №1(25).-617 (соавт. Андреев А.Н., Ибрагимов М.С., Ходыкина Л.П.)
2. Тунис А.В. Сравнительная оценка разных методов гипотензивной терапии при купировании гипертонического криза, осложненного ОНМК по геморрагическому типу // Уральский медицинский журнал.- 2012. -№01(93).- С.40-45. (соавт. Андреев А.Н., Ибрагимов М.С., Ходыкина Л.П.)

Статьи в других изданиях:

1. Тунис А.В. Клиническое применение актовегина у больных с острым коронарным синдромом // Здравоохранение Урала.- 2002. -№11. -С 51-52. (соавт. Андреев А.Н., Гуминиченко Г.Е., Ибрагимов М.С., Корниенко Н.Ю., Ходыкина Л.П.)
2. Тунис А.В. Опыт применения адалата (раствора) в блоке реанимации и интенсивной терапии у больных с ОНМК, сопровождающегося артериальной гипертензией // Актуальные вопросы современной диагностики и лечения.- Екатеринбург, 2006.-С183-186. (соавт. Андреев А.Н., Ибрагимов М.С., Корниенко Н.Ю., Цуркан М.А.)
3. Тунис А.В. Особенности деятельности и перспективы развития кардиологического отделения МУ ЦГБ №24 Актуальные вопросы современной диагностики и лечения. Екатеринбург, 2006.- С.186-194. (соавт. Андреев А.Н., Грызан Ю.В. Ибрагимов М.С., Скаредин С.Н., Цуркан М.А. Ходыкина Л.П.)
4. Тунис А.В. Организационно-методические подходы к совершенствованию неотложной медицинской помощи больным в условиях блока реанимации и интенсивной терапии // Актуальные вопросы современной диагностики и ле-

- чения. -Екатеринбург, 2006.- С.194-199. (соавт. Андреев А.Н., Ибрагимов М.С., Корниенко Н.Ю., Цуркан М.А.)
5. Тунис А.В. Пути повышения эффективности терапии острого коронарного синдрома // Актуальные вопросы здравоохранения, науки и образования. - Екатеринбург, 2008.- С. 42-49. (соавт. Андреев А.Н., Давыдова Е.В., Плинер Т.В., Ибрагимов М.С., Корниенко Н.Ю., Ходыкина Л.П.)
 6. Тунис А.В. Особенности лечения острого коронарного синдрома, фокус на эндотелиальную дисфункцию // Актуальные вопросы здравоохранения, науки и образования. -Екатеринбург, 2008.- С. 49-54. (соавт. Андреев А.Н., Давыдова Е.В., Ибрагимов М.С., Корниенко Н.Ю., Плинер Т.В., Ходыкина Л.П.)
 7. Тунис А.В. Опыт применения экватора в сочетании с физиотензом у больных с гипертонической болезнью в сочетании с метаболическим синдромом // Актуальные вопросы здравоохранения, науки и образования. -Екатеринбург, 2008. –С. 59-62. (соавт. Андреев А.Н., Верьякова Н.В., Ходыкина Л.П., Ибрагимов М.С., Карамышев А.Н.)
 8. Тунис А.В. Некоторые особенности клинико-anamnestических и лабораторных параметров пациентов с ОКС в зависимости от эволюции заболевания в нестабильную стенокардию или острый инфаркт миокарда // Актуальные вопросы здравоохранения, науки и образования. -Екатеринбург, 2008. –С. 144-152. (соавт. Андреев А.Н., Давыдова Е.В., Ибрагимов М.С., Корниенко Н.Ю., Плинер Т.В., Ходыкина Л.П.)
 9. Тунис А.В. Некоторые клинико-терапевтические аспекты гипертонической болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом // Фармация и общественное здоровье: Материалы ежегодной конференции. - Екатеринбург, 2009.-С.36-44. (соавт. Андреев А.Н., Гуминиченко Г.Е., Ибрагимов М.С., Ходыкина Л.П.)
 10. Тунис А.В. Гипертонические кризы, осложненные ОКС и ОНМК по геморрагическому типу: особенности дифференцированной терапии // Интеграция медицинской науки, практики и образования. Сборник научных статей.- Екатеринбург, 2010. -С.17-24. (соавт. Андреев А.Н., Ветров А.В., Ибрагимов М.С., Ходыкина Л.П., Никифоров Е.В.)
 11. Тунис А.В. Дифференцированный подход к терапии неосложненных гипертонических кризов. Есть ли что-то новое? // Материалы научно-практической конференции, посвященной 50-летию специализированной службы скорой медицинской помощи г. Екатеринбурга. -Екатеринбург, 2010. - С.120-121. (соавт. Андреев А.Н., Ибрагимов М.С., Козлов П.А. Ходыкина Л.П.)
 12. Тунис А.В. Некоторые аспекты неотложной медицинской помощи больным в условиях блока реанимации и интенсивной терапии // Материалы научно-практической конференции, посвященной 85-летию специализированной службы скорой медицинской помощи имени В.П. Капиноса. -Екатеринбург, 2008. - С.195-202. (соавт. Андреев А.Н., Ибрагимов М.С., Ходыкина Л.П.)
 13. Тунис А.В. Острая коронарная боль – патогенез, клиническая картина, аспекты лечения // Материалы научно-практической конференции, посвящен-

ной 85-летию специализированной службы скорой медицинской помощи имени В.П. Капиноса.- Екатеринбург, 2008.- С. 221-232. (соавт. Андреев А.Н., Ибрагимов М.С., Ходыкина Л.П.)

14. Тунис А.В. Место адалата (раствора) в терапии ОНМК, сопровождающегося артериальной гипертензией // Материалы научно-практической конференции, посвященной 85-летию специализированной службы скорой медицинской помощи имени В.П. Капиноса. -Екатеринбург, 2008.- С. 284-287. (соавт. Андреев А.Н., Ибрагимов М.С., Корниенко Н.Ю., Цуркан М.А.)
15. Тунис А.В. Особенности диагностики и лечения ХСН в фазе суб- и декомпенсации у больных ДКМП с нарушением ритма сердца в виде фибрилляции предсердий // Актуальные вопросы организации и совершенствования качества лечебно-диагностического процесса в условиях модернизации здравоохранения. Сборник научных статей, посвященный 85-летнему юбилею ЦГБ№3. -Екатеринбург, 2012. –С 90-93 (соавт. Андреев А.Н., Ибрагимов М.С., Ходыкина Л.П., Шахбазян Р.М., Фадеева А.М.)
16. Тунис А.В. Основные аспекты преподавания основ неотложной терапии и сердечно-легочной реанимации студентам, интернам и ординаторам лечебно-профилактического факультета Уральской государственной медицинской академии // Актуальные вопросы организации и совершенствования качества лечебно-диагностического процесса в условиях модернизации здравоохранения. Сборник научных статей, посвященный 85-летнему юбилею ЦГБ№3 2012 -Екатеринбург, 2012. –С115-118 (соавт. Андреев А.Н., Ибрагимов М.С., Кирпищиков А.Г., Ходыкина Л.П.)

Тунис Алена Владимировна

**ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ОСЛОЖНЕННЫХ
ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРИЗОВ**

14.01.05 – кардиология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России от 01.03.2013 г.

