

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ ВИТАМИНОВ С И Е У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН (СООТНОШЕНИЕ ПОЛЬЗА/РИСК)

Е. Ушкалова, доктор медицинских наук, профессор,
Т. Илларионова, кандидат биологических наук, **О. Романова**
РУДН, Москва
E-mail: E_ushk@yandex.ru

Не удалось выявить положительного влияния высоких доз витаминов Е и С на исходы беременности. На основании данных доказательной медицины соотношение польза/риск профилактического применения указанных доз у беременных должно оцениваться как неблагоприятное, в связи с чем использовать их в широкой медицинской практике не следует.

Ключевые слова: исходы беременности, витамины С и Е, антиоксиданты.

Профилактика артериальной гипертензии (АГ) и ее осложнений у беременных женщин относится к наиболее актуальным проблемам современной медицины. Гипертензивный синдром остается одной из главных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, а также недоношенности и мертворождения. Распространенность преэклампсии достигает 5–6%, а на фоне имеющейся АГ в анамнезе – 25% [1].

Патогенез преэклампсии изучен недостаточно, однако данные об оксидативных модификациях белков, протеинов, липидов и ДНК в крови и тканях женщин с преэклампсией и их детей, полученные в ряде исследований, а также наблюдения, свидетельствующие о снижении концентрации антиоксидантов на ранних стадиях беременности у женщин, у которых впоследствии развивалась преэклампсия, позволили предположить важную роль окислительного стресса в патогенезе клинических проявлений преэклампсии [4]. И хотя эта гипотеза была подтверждена не во всех исследованиях [9], к концу 1990-х годов накопилось достаточно информации, поддерживающей проведение рандомизированного контролируемого исследования по изучению профилактического назначения антиоксидантов на ранних стадиях беременности с целью предотвращения развития клинических проявлений преэклампсии.

Первое пилотное исследование, включавшее 283 женщины с высоким риском развития преэклампсии [2], показало что профилактическое назначение витаминов С и Е приводит к снижению активации эндотелия и значительному (на 60%) уменьшению частоты преэклампсии по сравнению с таковой в группе плацебо. Воодушевляющие результаты этого исследования стали стимулом для проведения последующих исследований с участием женщин как с высоким, так и с низким риском развития преэклампсии. Однако в большинстве из них не удалось воспроизвести результаты, полученные L. Chappell и соавт. В 2005 г. было опубликовано 3 Кокрановских систематических обзора, посвященных

оценке эффективности профилактического применения у беременных витаминов Е, С и антиоксидантов в целом.

В систематическом обзоре по оценке витамина Е (4 рандомизированных и квазирандомизированных исследования с участием 566 беременных с диагнозом преэклампсии или высоким риском ее развития) [11] было отмечено, что сведений для подтверждения пользы этого витамина во время беременности (как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими витаминами) недостаточно.

А результаты обзора по оценке эффективности и безопасности витамина С у беременных (5 рандомизированных и квазирандомизированных исследований с участием 766 женщин) [12] позволили заподозрить повышение риска преждевременных родов у получавших витамин С.

Систематический обзор, в котором оценивали эффективность антиоксидантов в целом, включал 7 рандомизированных и квазирандомизированных исследований с участием 6082 беременных женщин [14]. Самое большое из включенных исследований (5021 женщина) было квазирандомизированным. Только 3 из 7 исследований соответствовали критериям высокого качества. Согласно результатам этого обзора, применение любого антиоксиданта во время беременности приводило к снижению по сравнению с плацебо риска развития преэклампсии на 39% и риска рождения ребенка с низкой массой тела на 36%. Однако у женщин, получавших в период гестации антиоксиданты, был повышен относительный риск (1,38) преждевременных родов. Оценить влияние антиоксидантов на другие исходы беременности не удалось в связи с недостатком данных. Несмотря на обнадеживающие результаты этого обзора, его авторы рекомендовали интерпретировать их с осторожностью в связи с невысоким качеством включенных исследований и, прежде чем рекомендовать применение антиоксидантов в клинической практике, дождаться результатов других, не завершившихся на тот момент исследований.

К сожалению, в этих исследованиях не удалось подтвердить полученные данные. Так, большое многоцентровое (25 больниц) рандомизированное исследование VIP (Vitamins in Pre-eclampsia) с участием 2410 женщин с повышенным риском преэклампсии, получавших со II триместра беременности, до родов, витамин С (1000 мг/сут) в комбинации с витамином Е (400 МЕ/сут) или плацебо, показало, что применение комбинации высоких доз антиоксидантных витаминов не позволяет снизить частоту преэклампсии, но ассоциируется с повышенным риском рождения детей с низкой массой тела [8]. Кроме того, в группе витаминов чаще встречалась гестационная гипертензия и была выше потребность в антигипертензивной терапии. Несмотря на то что частота перинатальной смерти была одинаковой в обеих группах, post hoc анализ показал, что в группе, получавшей витамины, чаще, чем в контрольной, наблюдались мертворождения и реже – смерть новорожденных.

В другом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, участницами которого были 739 женщин с хронической гипертензией или преэклампсией в анамнезе, прием комбинации витаминов С и Е в тех же суточных дозах также не приводил к снижению частоты преэклампсии и улучшению других исходов беременности (преждевременные роды, средний гестационный возраст при родах, перинатальная смертность, разрыв плаценты, малый для гестационного возраста размер плода или низкая масса тела при рождении) по сравнению с плацебо [16]. Напротив, в группе

женщин, принимавших витамины, прослеживалась тенденция к более высокой, чем в группе плацебо, частоте тяжелой преэклампсии (6,5 против 2,4%; $p=0,11$).

Аналогичные результаты получены в многоцентровом рандомизированном исследовании ACTS (Australian Collaborative Trial of Supplements) с участием 1877 ранее не рожавших женщин с низким риском развития преэклампсии [13]. В этом исследовании не было выявлено достоверных различий в риске развития преэклампсии, задержки внутриутробного развития плода, а также смерти или других серьезных исходов для ребенка в основной группе (комбинация витаминов С и Е в суточных дозах соответственно 1000 мг и 400 МЕ с 14–22-й недели гестации) и в контрольной (плацебо).

Обновленный Кокрановский систематический обзор, опубликованный в 2008 г. и включающий 10 рандомизированных исследований (6533 женщины), в том числе 5 – высокого качества, в большинстве из которых изучали комбинацию витаминов С и Е, также не выявил снижения при этом частоты преэклампсии или какого-либо другого неблагоприятного исхода беременности для матери и плода (новорожденного) [15]. Напротив, было показано, что женщины, применявшие антиоксиданты, чаще жаловались на боли в животе в поздние сроки беременности и им чаще требовались антигипертензивная терапия и госпитализация по поводу АГ, однако это не повлияло на повышение частоты других гипертензивных осложнений. На основании полученных результатов авторы не рекомендовали рутинное применение антиоксидантных добавок в период беременности.

Одно из последних многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований INTAPP (International Trial of Antioxidants in the Prevention of Preeclampsia), спонсированное Канадскими институтами исследований здоровья (The Canadian Institutes of Health Research), с участием 2647 женщин было завершено досрочно в связи с достоверным повышением частоты неблагоприятных исходов в группе, получавшей комбинацию витаминов С (1000 мг) и Е (400 МЕ) по сравнению с группой плацебо [18]. В основной группе был выявлен повышенный риск потери плода, перинатальной смерти и преждевременного разрыва околоплодных оболочек. При этом частота развития АГ и преэклампсии в группах достоверно не различалась.

Другое большое (10 154 женщины) многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое исследование, целью которого была оценка влияния профилактического применения (с 9–16-й недели гестации) комбинации витаминов С (1000 мг) и Е (400 МЕ) на риск развития серьезных нежелательных исходов для матери и плода (новорожденного), связанных с гестационной гипертензией у ранее не рожавших женщин с низким риском развития преэклампсии, также не позволило выявить какого-либо благоприятного влияния антиоксидантов [10]. Частота всех неблагоприятных исходов, преэклампсии, тяжелой преэклампсии, эклампсии и HELLP-синдрома, а также неблагоприятных перинатальных исходов достоверно не различалась между основной и контрольной (плацебо) группами.

Многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование (762 женщины), проведенное в Великобритании, также не выявило снижения риска преэклампсии у беременных женщин с сахарным диабетом типа 1, принимавших комбинации высоких доз витаминов С и Е с 8–22-й недели гестации [7]. Отрицательного влияния

комбинации антиоксидантов на исходы беременности для матери и плода в этом исследовании не наблюдалось. Исследователи рекомендовали дальнейшее изучение этой комбинации у женщин, страдающих диабетом, с исходным низким антиоксидантным статусом.

Эффективность профилактического назначения антиоксидантных витаминов не удалось продемонстрировать и у женщин из развивающихся стран – с низким нутриционным статусом и высоким риском преэклампсии. В многоцентровом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании, организованном ВОЗ (687 женщин из 4 развивающихся стран), прием комбинации витаминов С (1000 мг/сут) и Е (400 МЕ/сут) начиная с 14–22-й недели гестации не ассоциировался со снижением частоты преэклампсии, эклампсии, гестационной гипертензии и других неблагоприятных исходов для матери [17]. Частота рождения детей с низкой массой тела, малыши для гестационного возраста размерами и случаев перинатальной смерти также не различалась в основной и контрольной группах.

Влияние антиоксидантных витаминов на исходы беременности оценено также в большом проспективном фармакоэпидемиологическом исследовании, проанализировавшем 57 346 беременностей, сведения о которых содержатся в базе данных Датской национальной когорты рождений (The Danish National Birth Cohort) [6]. В этом исследовании было показано, что частота тяжелых осложнений беременности по-разному изменяется при повышении дозы витаминов С и Е. В целом частота преэклампсии не коррелировала с поступающими с пищей витаминами С и Е. Однако повышение потребления с пищей витамина С ассоциировалось с тенденцией к снижению частоты тяжелой преэклампсии/эклампсии/HELLP-синдрома. При использовании в качестве рефересного показателя дозы витамина С 130–170 мг/сут отношение шансов развития этих тяжелых осложнений при приеме суточной дозы <70 мг/сут составляло 1,21 (95% доверительный интервал (ДИ) – 0,83–1,75), а при приеме суточной дозы >275 мг/сут – 0,70 (95% ДИ – 0,40–1,23). В то же время увеличение потребления витамина Е (с пищей и в виде препарата) ассоциировалось с повышением риска тяжелой преэклампсии/эклампсии/HELLP-синдрома: при использовании в качестве рефересного показателя дозы 10,5–13,5 мг/сут ежедневное потребление витамина С в дозе, превышающей 18 мг, приводило к увеличению показателя отношения шансов до 1,46.

Таким образом, имеющиеся данные доказательной медицины не поддерживают рутинное использование высоких доз антиоксидантных витаминов с целью профилактики развития преэклампсии и других неблагоприятных исходов беременности. В преобладающем большинстве исследований применение высоких доз витаминов С и Е не влияло на частоту неблагоприятных исходов гестации или ассоциировалось с ее повышением.

Возможно, это объясняется тем, что оксидативный стресс при преэклампсии не играет важной роли в ее патогенезе или имеет значение лишь у определенных подгрупп женщин, например с исходно пониженным уровнем потребления витаминов [10]. Однако последнее предположение было опровергнуто результатами целенаправленного исследования ВОЗ с участием женщин с низким нутриционным статусом [17].

Возможно, следует изучить другие дозы антиоксидантных витаминов. Применяемые в большинстве исследований дозы (1000 мг витамина С и 400 МЕ витамина Е) были выбраны

на основании положительных результатов пилотного исследования L. Chappell и соавт. В то же время показано, что доза витамина С 150 мг/сут позволяет достичь почти максимальных концентраций аскорбата в крови и тканях, а при увеличении дозы до 1000 мг/сут дальнейшее их повышение составляет лишь 25% [3]. Кроме того, более высокий уровень витамина С в плазме крови матери, по данным исследования с участием 140 беременных женщин с нормальным АД, ассоциируется с усилением оксидативного стресса и риска преждевременных родов [5].

На сегодняшний день на основании имеющихся данных доказательной медицины соотношение польза/риск профилактического применения у беременных женщин высоких доз витаминов Е и С должно оцениваться как неблагоприятное, в связи с чем их не следует применять в широкой медицинской практике.

Литература

1. Беловол А.Н., Князькова И.И. Артериальная гипертензия и беременность // Здоровье Украины. – 2006; 19.
2. Chappell L., Seed P., Briley A. et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial // Lancet. – 1999; 354: 810–816.
3. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids: a report of the Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
4. Hubel C. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1999; 222: 222–235.
5. Joshi S., Mehendale S., Dangat K. et al. High maternal plasma antioxidant concentrations associated with preterm delivery // Ann. Nutr. Metab. – 2008; 53 (3–4): 276–282.
6. Klemmensen A., Tabor A., Østerdal M. et al. Intake of vitamin C and E in pregnancy and risk of pre-eclampsia: prospective study among 57 346 women // BJOG. – 2009; 116 (7): 964–974.
7. McElean L., Pearson D., Cameron E. et al. Vitamins C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial // Lancet. – 2010; 376 (9737): 259–266.
8. Poston L., Briley A., Seed P. et al. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial // Lancet. – 2006; 367 (9517): 1145–1154.
9. Regan C., Levine R., Baird D. et al. No evidence for lipid peroxidation in severe preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001; 185: 572–578.
10. Roberts J., Myatt L., Spong C. et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension // N. Engl. J. Med. – 2010; 362 (14): 1282–1291.
11. Rumbold A., Crowther C. Vitamin E supplementation in pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. – 2005; 2: CD004069.
12. Rumbold A., Crowther C. Vitamin C supplementation in pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. – 2005; 2: CD004072.
13. Rumbold A., Crowther C., Haslam R. et al. Vitamins C and E and the risks of pre-eclampsia and perinatal complications // N. Engl. J. Med. – 2006; 354 (17): 1796–1806.
14. Rumbold A., Duley L., Crowther C. et al. Antioxidants for preventing pre-eclampsia // Cochrane Database Syst Rev. – 2005; 4: CD004227.
15. Rumbold A., Duley L., Crowther C. Antioxidants for preventing pre-eclampsia // Cochrane Database Syst Rev. – 2008; 1: CD004227.
16. Spinnato J., Freire S., Pinto E. et al. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. – 2007; 110 (6): 1311–1318.
17. Villar J., Purwar M., Merialdi M. et al. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries // BJOG. – 2009; 116 (6): 780–788.
18. Xu H., Perez-Cuevas R., Xiong X. et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP) // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010; 202 (3): 239.

PROPHYLACTIC USE OF VITAMINS C AND E HIGH DOSES IN PREGNANT WOMEN (BENEFIT/RISK RATIO)

Professor E. Ushkalova, MD; T. Illarionova, Candidate of Biological Sciences, O. Romanova

Russian Peoples' Friendship University, Moscow

Clinical studies could not reveal the beneficial effect of vitamins E and C high doses on the outcomes of pregnancy. Relying on the evidence-based medicine data, the benefit/risk ratio of the prophylactic administration of the above doses in pregnant women should be regarded as unfavorable; thus, they should not be used in medical practice.

Key words: pregnancy outcomes, vitamins C and E, antioxidants.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НИМОДИПИНА В АНГИОНЕВРОЛОГИИ

Е. Мельникова

Санкт-Петербургский медицинский университет

им. акад. И.П. Павлова

E-mail: melnikova2002@gmail.com

Обсуждается проблема применения нимодипина при ишемическом инсульте (ИИ) и субарахноидальном кровоизлиянии (САК). Автор приводит аргументы «за» и «против», рассматривает основные причины сложностей использования препарата при САК, а также факторы, из-за которых эффективность нимодипина при ИИ осталась недоказанной.

Ключевые слова: ишемический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, нимодипин, нейропротекция, ангиоспазм.

Применение блокаторов медленных кальциевых каналов при нарушениях мозгового кровообращения обсуждается в медицинской литературе не менее 20 лет. Из этой группы препаратов одним из наиболее изученных является нимодипин, хорошо проникающий через гематоэнцефалический барьер. Его применению при ишемическом инсульте (ИИ) посвящено не менее 28 крупных клинических испытаний – в них нимодипин рассматривался как один из самых перспективных нейропротекторов. Интрига состоит в том, что в экспериментальных исследованиях препарат дает более чем обнадеживающие результаты, а в клинических – либо негативные, либо демонстрирует отсутствие разницы с плацебо.

Второе направление применения нимодипина – субарахноидальное кровоизлияние (САК). Патогенетическими мишенями в этом случае являются ангиоспазм и постгеморрагическая ишемия. Однако и здесь не обошлось без сложностей, связанных с выбором способа введения препарата (обсуждаются внутриартериальный, внутривенный и пероральный варианты) и его гипотензивным эффектом. Кстати, именно снижение АД при использовании нимодипина создает наибольшие трудности в случае как ИИ, так и САК [1, 10]. Ситуация представляется несколько парадоксальной, так как именно гипотензивное действие является основным и неотъемлемым свойством блокаторов кальциевых каналов (при любом способе введения) – предугадать этот эффект при планировании любого исследования или проведении терапии несложно. И, наконец, 3-е направление – использование нимодипина при хронической недостаточности мозгового кровообращения и когнитивном дефиците при ней. В данном случае препарат достаточно успешен, хотя исследований, посвященных этому направлению, значительно меньше.

Автор статьи видит свою основную задачу в выдвижении аргументов «за» и «против» применения нимодипина в ангионеврологии с попыткой рассмотреть причины неудач его использования при ИИ и сложностей – при САК.