

# Современные подходы к лечению больных с острым выраженным повышением артериального давления и гипертоническими кризами

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ, И.М. КУЗЬМИНА

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 129010 Москва, ул. Большая Сухаревская, 3

## Modern Approaches to the Treatment of Patients With Acute Pronounced Elevation of Arterial Pressure and Hypertensive Crises

S.R. GILYAREVSKY, I.M. KUZMINA

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Critical Care, ul B. Sukharevskaya 3, 129010 Moscow, Russia

### Краткие эпидемиологические данные

Синдром осложненного течения артериальной гипертензии (АГ) был впервые описан F. Volhard и T. Fahr в 1914 г. как тяжелая быстро прогрессирующая АГ, которая сопровождается поражением сосудов сердца, головного мозга и почек, а также быстро наступающим смертельным исходом вследствие развития инфаркта миокарда (ИМ), почечной недостаточности или инсульта. Результаты первого крупного исследования по оценке естественного течения злокачественной АГ были опубликованы еще в 1939 г., т.е. до начала широкого применения антигипертензивных препаратов. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что при нелеченой злокачественной АГ смертность в течение 1 года достигает 79%, а медиана продолжительности жизни составляет всего 10,5 мес.

До введения в клиническую практику антигипертензивных препаратов частота развития гипертонических кризов (ГК), при которых развивались тяжелые осложнения, достигала примерно 7%. Острое выраженное повышение артериального давления (АД), которое диагностируется при уровне систолического артериального давления (САД) более 180 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) более 110 мм рт.ст., отмечается примерно у 25% больных, госпитализированных в отделения неотложной помощи [1].

Во многих странах частота развития осложненных ГК остается высокой и возрастает одновременно с увеличением числа больных АГ. Наиболее высокая распространенность таких ГК отмечается среди лиц пожилого возраста.

### Определение термина «гипертонический криз»

До настоящего времени нет четкого определения ГК, при этом отсутствует однозначное мнение об уровне АД, при котором следует диагностировать ГК. Обычно используют чисто «практическое» определение ГК, которое было приведено еще в 1993 г. в Пятом докладе Объединенного национального комитета США по профилактике, выявлению, оценке и лечению АГ (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation,

and Treatment of High Blood Pressure — JNC) [2]. В соответствии с этим определением ГК разделяют на осложненные и неосложненные.

При остро развившемся выраженном повышении АД больных предлагается относить к одной из трех категорий [3]:

1. **Выраженная остро развившаяся АГ:** САД превышает 180 мм рт.ст. и/или ДАД превышает 110 мм рт.ст. в отсутствие субъективных симптомов (за исключением слабовыраженной или умеренной головной боли) и признаков острого поражения органов-мишеней.

2. **Неосложненный ГК:** повышение САД более 180 мм рт.ст. и/или ДАД более 110 мм рт.ст. при таких симптомах, как выраженная головная боль или одышка, но в отсутствие острого поражения органов-мишеней или при наличии только минимально выраженных повреждений.

3. **Осложненный ГК:** диагностируют в тех случаях, когда быстрое и выраженное повышение АД (нередко более 220/140 мм рт.ст.) сопровождается нарушением функции жизненно важных органов, которое угрожает жизни больного.

В случае диагностики осложненных ГК имеет значение не столько выраженность повышения АД, сколько факт поражения органов-мишеней на фоне быстрого повышения АД. В ходе выполнения систематического обзора данных о применении антигипертензивных средств у больных с ГК были отмечены разные уровни АД, которые использовали в качестве критериев диагностики как осложненного, так и неосложненного ГК, но во всех случаях для установления диагноза осложненного ГК было необходимо выявление признаков поражения органов-мишеней [1].

Не так определены критерии неосложненного ГК. В любом случае неосложненный ГК рассматривают как ситуацию, при которой на фоне быстрого повышения АД не развиваются поражения органов-мишеней, представляющие непосредственную угрозу жизни больного, но, тем не менее, нередко требуется немедленное начало снижения АД [4]. Такая ситуация может возникнуть вследствие очень выраженного повышения уровня АД, например, диастолического до 130 мм рт.ст. и выше, даже в отсутствие каких-либо симптомов. Поскольку при таком уровне АД существенно увеличивается риск развития осложнений, имеются основания для быст-

рого начала снижения АД. Таким образом, неосложненный ГК, по-видимому, можно рассматривать как достаточно выраженное повышение АД в отсутствие остро развивающегося прогрессирующего ухудшения функции органов-мишеней.

На практике в некоторых случаях диагноз «гипертензивный криз» устанавливают при повышении САД более 179 мм рт.ст. и/или ДАД более 109 мм рт.ст. независимо от появления признаков поражения органов-мишеней. Следует отметить, что в случае развития ГК у лиц с ранее нормальным уровнем АД как осложненный, так и неосложненный ГК может развиваться при относительно умеренном повышении АД (например, на фоне беременности или при острой кокаиновой интоксикации) [5].

Раннее синдром, при котором повышение АД сопровождается развитием энцефалопатии или острой нефропатии, обозначали термином «злокачественная АГ». Однако в настоящее время целесообразность использования такого термина оспаривается, поскольку он включает определенные клинические ситуации, которые отнесены к понятию осложненного ГК.

В то же время, некоторые авторы считают, что случаи даже значительного и быстрого повышения АД, которые не сопровождаются развитием опасных для жизни поражений органов-мишеней и клинически значимыми симптомами, следует рассматривать как «псевдокризисы» [6, 7]. По-видимому, с таким мнением нельзя согласиться, поскольку выраженное повышение АД даже в отсутствие симптомов может быть фактором риска развития тяжелых осложнений.

Тактика ведения больного с ГК зависит от того, считается ГК осложненным или неосложненным. При неосложненном ГК АД должно быть снижено постепенно в течение 24–48 ч, в то время как при осложненных ГК, как правило, необходимо немедленное начало снижения АД, хотя и не до «нормального» уровня.

#### **Краткие данные о механизмах развития ГК**

Острое повышение АД может отмечаться как в отсутствие предшествующей АГ, так и развиваться как осложнение эссенциальной или вторичной АГ. До настоящего времени недостаточно изучены факторы, вызывающие быстрое выраженное повышение АД при ГК. Быстрое развитие ГК позволяет предположить, что в большинстве случаев провоцирующие факторы действуют на фоне имеющейся АГ. Считается, что развитие ГК начинается с резкого увеличения системного сосудистого сопротивления, которое, вероятнее всего, обусловлено действием гуморальных сосудосуживающих факторов [8, 9]. Повышение АД приводит к увеличению механического напряжения сосудистой стенки и повреждению эндотелия, что, в свою очередь, обуславливает повышение проницаемости сосудистой стенки, активацию свертывающей системы крови и тромбоцитов, а также отложение фибрина. Выраженное повышение АД сопровождается развитием фибриноидного некроза в стенке артерий [8, 9]. Такие изменения приводят к ишемии и дополнительному высвобождению медиаторов, влияющих на тонус сосудов, что формирует «порочный круг», обусловли-

вающий прогрессирующее повреждение сосудов. При ГК часто отмечается активация ренин-ангиотензиновой системы, что приводит к дальнейшему сужению сосудов и выработке провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6 [10, 11]. Уменьшение внутрисосудистого объема крови, обусловленного увеличением натрийуреза за счет повышенного АД, приводит к дальнейшей стимуляции высвобождения в почках сосудосуживающих факторов. Таким образом, сочетанное действие указанных механизмов способствует развитию гипоперфузии органов-мишеней, их ишемии и дисфункции, которые клинически будут проявляться картиной осложненного ГК.

#### **Клинические проявления ГК**

У многих больных развитием осложненного ГК предшествует более или менее длительное течение АГ. Клинические проявления осложненного ГК в первую очередь определяются тем, какой орган-мишень поражается (ниже представлены наиболее типичные проявления осложненных ГК). Жалобы больных и объективные признаки могут существенно варьировать. По данным В. Zampaglione и соавт. [12], наиболее частыми клиническими проявлениями осложненного ГК были боли в грудной клетке, одышка и неврологические симптомы, которые отмечались у 27, 22 и 21% больных соответственно. Причем авторы не могли установить определенный пороговый уровень повышения АД, при достижении или превышении которого развивался осложненный ГК. Однако нарушение функции органов редко отмечалось при уровне ДАД менее 130 мм рт.ст. (кроме детей и беременных). При этом особенно важным фактором считается не столько уровень АД, сколько скорость его повышения. Например, больные с длительным течением АГ могут достаточно хорошо переносить повышение САД до 200 мм рт.ст. или ДАД до 150 мм рт.ст. без развития гипертонической энцефалопатии, в то время как у детей и беременных женщин энцефалопатия может развиваться при повышении ДАД уже до 100 мм рт.ст.

#### **Основные клинические проявления осложненного ГК**

- Гипертоническая энцефалопатия
- Остро развившееся расслоение аорты
- Острый коронарный синдром (включая острый инфаркт миокарда)
- Отек легких
- Тяжелая преэклампсия; синдром, включающий гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и небольшое число тромбоцитов в периферической крови
- Эклампсия
- Острая почечная недостаточность
- Микроангиопатическая гемолитическая анемия
- Остро развившаяся послеоперационная артериальная гипертензия

#### **Начальное обследование больного с ГК**

В случае осложненного ГК обращение больных за медицинской помощью, как правило, вызвано раз-

витием новых симптомов, обусловленных повышением АД. Для предотвращения прогрессирования поражения органов-мишеней врач должен быстро определить тактику дальнейшей ведения больного. Необходим внимательный сбор анамнеза, при котором следует узнать о любых применяемых больным рецептурных и безрецептурных лекарственных препаратах. Если у больного ранее диагностировалась АГ, до начала лечения важно получить информацию об особенностях ее течения, степени достижения желаемого уровня АД, применяемой антигипертензивной терапии с указанием доз препаратов, а также степени соблюдения предписанного режима терапии и время приема последней дозы препарата. Для установления возможных причин ГК следует выяснить, применял ли больной амфетамин, кокаин, фенциклидин или ингибиторы моноаминоксидазы. Целесообразно измерять АД на обеих руках с использованием манжеты соответствующего размера. Правильный выбор размера манжеты особенно важен, поскольку использование манжеты слишком малого размера может приводить к искусственному завышению результатов измерения АД у больных с ожирением.

Для оценки возможного поражения органов-мишеней выполняют физикальное обследование, включающее изучение состояния пульса на всех конечностях, аускультацию легких (для исключения признаков застоя в легких) и сердца (для исключения шумов или патологического ритма галопа), а также аускультацию области почечных артерий. Кроме того, проводятся обследование для выявления очаговой неврологической симптоматики и оценка состояния глазного дна.

К обычным проявлениям гипертонической энцефалопатии относят головную боль и изменение уровня сознания. Выявление очаговых неврологических симптомов, особенно односторонних, нехарактерно для гипертонической энцефалопатии, но скорее свидетельствует о развитии нарушения мозгового кровообращения. При внезапном появлении сильной головной боли следует учитывать возможность развития субарахноидального кровоизлияния. В установлении диагноза

гипертонической энцефалопатии помогают результаты обследования глазного дна, при котором могут выявляться признаки тяжелой ретинопатии с изменениями артериол, эксудатами, кровоизлияниями или отеком диска зрительного нерва.

При обследовании больного необходимо исключить развитие ишемии миокарда или ИМ. Причем следует учитывать возможность таких проявлений ишемии миокарда, как одышка, кашель или повышенная утомляемость.

Уже на первом этом этапе обследования врач должен пытаться разграничить осложненный и неосложненный ГК, а также хотя бы в целом выработать план дальнейшего обследования и лечения. В тех случаях, когда клиническая картина позволяет предположить развитие расслоения аорты (интенсивные боли в грудной клетке, разница в характеристиках пульса на разных симметричных артериях, расширение тени средостения), показано срочное выполнение компьютерной томографии с контрастированием или магнитно-резонансной томографии (МРТ) грудной клетки. Хотя чреспищеводная эхокардиография (ЭхоКГ) имеет высокую чувствительность и специфичность для диагностики расслоения аорты, такое исследование не следует выполнять до тех пор, пока АД не будет снижено до требуемого уровня.

Если больной госпитализируется с признаками отека легких, то для того чтобы установить, развилась ли острая левожелудочковая недостаточность на фоне диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), проходящей систолической дисфункции ЛЖ или митральной регургитации, необходимо выполнение ЭхоКГ. Следует отметить, что у многих больных, особенно пожилого возраста, в таких случаях выявляется сохраненная систолическая функция ЛЖ, а сердечная недостаточность (СН) обусловлена изолированной диастолической дисфункцией ЛЖ. Причем тактика лечения таких больных отличается от таковой у больных с преимущественно систолической дисфункцией ЛЖ или митральной регургитацией (ТАБЛ. 1).

**Таблица 1. Тактика начальной антигипертензивной терапии в зависимости от клинической ситуации**

Клинические проявления кризов/поражение определенного органа-мишени	Препараты, которые предпочтительно использовать
Остро развившийся отек легких на фоне систолической дисфункции ЛЖ	Никардинин, фенолоапам или нитропруссид натрия в сочетании с нитроглицерином и петлевым диуретиком
Остро развившийся отек легких на фоне диастолической дисфункции ЛЖ	Эсмолол, метопролол, лабеталол* или верапамил в сочетании с низкими дозами нитроглицерина и петлевым диуретиком
Острая ишемия миокарда	Лабеталол* или эсмолол в сочетании с нитроглицерином
Гипертоническая энцефалопатия	Никардинин, лабеталол* или фенолоапам
Острое расслоение аорты	Лабеталол* или сочетание никардинина и эсмолола или сочетание нитропруссиды с эсмололом или метопрололом, вводимым внутривенно
Преэклампсия, эклампсия	Лабеталол* или никардинин
Острая почечная недостаточность и/или микроангиопатическая анемия	Никардинин или фенолоапам
Симпатические кризы/кризы, связанные с передозировкой кокаина	Верапамил, дилтиазем или никардинин в сочетании с бензодиазепинами
Острая послеоперационная АГ	Эсмолол, никардинин или лабеталол*
Острый ишемический инсульт или внутричерепное кровоизлияние	Никардинин, лабеталол* или фенолоапам

*Примечание.* \* — на фармацевтическом рынке России лабеталол отсутствует, но имеется препарат с  $\alpha$ - и  $\beta$ -блокирующими свойствами проксодолол (Альбетор) в формах для внутривенного введения и перорального приема. ЛЖ — левый желудочек. АГ — артериальная гипертония.

Двусторонний стеноз почечных артерий следует предполагать в тех случаях, когда у больного с АГ имеются указание на «молниеносное» («flash») или эпизодическое развитие отека легких, особенно когда данные ЭхоКГ свидетельствуют о сохраненной систолической функции ЛЖ.

### Тактика начального снижения АД

У большинства больных с остро развившимся повышением АД (например, САД более 160 мм рт.ст. и/или ДАД более 110 мм рт.ст. по данным начального обследования) признаки поражения органов-мишеней не выявляются, и, следовательно, диагностируется неосложненный ГК. Следует учитывать, что нередко в таких случаях впервые выявляется уже длительно текущая АГ. Как бы там ни было, наиболее приемлемым подходом к лечению в такой ситуации считается прием антигипертензивных препаратов, которые обеспечивают постепенное снижение АД [13]. Быстрое снижение АД может приводить к увеличению риска развития осложнений у таких больных с неосложненным ГК вследствие сдвига вправо кривой ауторегуляции кровотока в жизненно важных сосудистых областях (головной мозг, сердце и почки), которая отражает соотношение давления и кровотока в сосудах этих органов. Слишком быстрое снижение исходно высокого АД ниже определенного критического уровня, при котором еще сохраняется способность к ауторегуляции в соответствующей сосудистой области, может привести к развитию ишемии и инфаркта, обусловленных гипоперфузией. Таким образом, хотя у таких больных снижать АД необходимо, для предотвращения гипоперфузии жизненно важных органов снижение АД должно быть постепенным и предсказуемым.

Нарушенная ауторегуляция кровообращения жизненно важных органов имеется и у больных с осложненными ГК, а поскольку в таких случаях развивается повреждение органов-мишеней, быстрое и чрезмерное снижение АД может с еще большей вероятностью привести к дальнейшему снижению перфузии и прогрессированию поражения соответствующих органов. Следовательно, при лечении больных с осложненными ГК предпочтительнее использовать длительные инфузии короткодействующих препаратов, применение которых позволяет тщательно подбирать дозу антигипертензивной терапии. В связи с невозможностью точно прогнозировать фармакодинамическую ответную реакцию при сублингвальном приеме и внутримышечном введении препаратов, у больных с осложненными ГК лучше отказаться от таких способов применения антигипертензивных средств. За больными с такими ГК должно быть установлено тщательное наблюдение в условиях отделения интенсивной терапии. При тяжелых клинических проявлениях осложненного ГК, а также при очень большой лабильности АД следует учитывать возможность внутриартериального мониторинга АД [34]. Имеется достаточно широкий выбор быстросействующих антигипертензивных средств для внутривенного введения, которые используют при лечении осложненных ГК, но выбор конкретного пре-

парата зависит от клинических проявлений поражения органа-мишени и возможности наблюдения за применяемой терапией (см. табл. 1). Быстросействующие антигипертензивные препараты для внутривенного введения не следует применять вне отделений интенсивной терапии, в которых имеются условия для тщательного наблюдения за состоянием больного и уровнем АД, поскольку в отсутствие такого наблюдения чрезмерное снижение АД может привести к развитию осложнений или смертельному исходу. Считается, что начальной целью гипотензивной терапии должно быть снижение ДАД на 10–15% от исходного или примерно до 110 мм рт.ст. в течение 30–60 мин. У больных с расслоением аорты АД следует снижать быстро (в течение 5–10 мин), стремясь к достижению САД менее 120 мм рт.ст. и среднего АД менее 80 мм рт.ст. [14, 15].

Как только с помощью средств для внутривенного введения достигается стабильное снижение АД и прекращается прогрессирование поражения органов-мишеней, при медленном снижении дозы внутривенных препаратов может быть начат прием антигипертензивных препаратов.

Следует учитывать необходимость оценки внутрисосудистого объема крови до начала внутривенного применения антигипертензивных препаратов. За счет натрийуреза, связанного с повышенным АД, у больных с осложненным ГК может отмечаться уменьшение внутрисосудистого объема, а восстановление этого объема с помощью внутривенного введения солевых растворов может способствовать восстановлению перфузии органов и позволит предотвратить резкое снижение АД после начала введения антигипертензивных препаратов.

### Современные подходы к лекарственному лечению ГК

В отсутствие клинических рекомендаций по лечению ГК отмечается большая вариабельность подходов к терапии в реальной клинической практике. Отчасти такую вариабельность объясняют отсутствием доказательной информации, на которой мог бы основываться выбор такой терапии.

Очевидно, что в отсутствие результатов достаточно крупных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) и клинических рекомендаций основным источником информации для определения тактики лечения ГК служит мнение экспертов. Одна из последних статей, посвященных проблеме диагностики и лечения ГК, была опубликована в журнале *Chest* в 2007 г. [13]. Обоснованность приводимых в обзоре данных в значительной степени определяется тем, что они отражают согласованное мнение авторов, работающих в отделениях интенсивной терапии в двух разных крупных медицинских центрах США.

### Характеристика лекарственных средств, применяемых при лечении осложненных ГК

Имеется несколько препаратов, применяемых для лечения осложненных ГК. Выбор лекарственного средства первого ряда в такой ситуации во многом зависит от клинических проявлений ГК (см. табл. 1).

При осложненных ГК терапию предлагают начинать с внутривенного введения лабеталола, эсмолола, никардипина и фенолодама (по нашим данным, в России лабеталол, никардипин и фенолодама не зарегистрированы). В настоящее время феноталамин и триметафан в такой ситуации используются реже; однако применение их может быть обоснованным в случае ГК, вызванных избытком катехоламинов (например, при феохромоцитоме). Нитропруссид натрия может применяться у больных с остро развившимся отеком легких и/или тяжелой дисфункцией ЛЖ, а также у больных с расслоением аорты. Пероральный и сублингвальный прием короткодействующего нифедипина может представлять опасность для больных с осложненным ГК. Его использование не рекомендуется, как, впрочем, и в других ситуациях, которые будут рассматриваться ниже. Следует отметить, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и препарата с центральным механизмом действия клонидина может быть эффективно при неосложненных ГК, но при осложненных ГК их применение оправдано в меньшей степени ввиду достаточно большой продолжительности их действия и трудности подбора дозы. Кроме того, применение ингибиторов АПФ противопоказано при беременности. В настоящее время продолжает изучаться относительно новый антигипертензивный препарат клевидипин, относящийся к классу антагонистов кальция, который используется для лечения послеоперационной АГ и осложненных ГК. Ниже будет дана краткая характеристика препаратов для внутривенного введения, которые применяются при лечении больных с осложненными ГК. В ТАБЛ. 2 представлены наиболее часто применяемые парентеральные антигипертензивные препараты с указанием их доз и возможных побочных эффектов.

## Лабеталол

*Лабеталол* обладает свойствами селективного блокадера  $\alpha_1$ -адренорецепторов и неселективного блокадера  $\beta$ -адренорецепторов (соотношение выраженности  $\alpha$ - и  $\beta$ -блокирующего эффекта 1:7). Лабеталол метаболизируется в печени до неактивной формы путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Гипотензивное действие лабеталола начинается примерно через 2–5 мин после внутривенного введения, а максимальный эффект достигается через 5–15 мин; действие препарата продолжается в течение 2–4 ч. За счет  $\beta$ -блокирующего эффекта частота сердечных сокращений (ЧСС) при использовании лабеталола либо не изменяется, либо несколько снижается. В отличие от применения препаратов, обладающих только  $\beta$ -блокирующим эффектом, которое приводит к уменьшению минутного объема сердца (МОС), при использовании лабеталола МОС не изменяется. Введение лабеталола вызывает снижение периферического сосудистого сопротивления в отсутствие снижения периферического кровотока. Кроме того, при использовании лабеталола не происходит уменьшения кровотока в сосудах головного мозга, почек и сердца. Этот препарат применялся и при ГК, развивавшихся на фоне беременности, поскольку вследствие незначительной растворимости в жирах он слабо проникает через плацентарный барьер.

Лабеталол может вводиться в насыщающей дозе 20 мг с последующим повторным введением в возрастающих дозах от 20 до 80 мг с 10-минутными интервалами до тех пор, пока не будет достигнут желаемый уровень АД. Считается также очень эффективным альтернативный подход к применению лабеталола в виде начального внутривенного введения препарата, после которого продолжается его инфузия, начиная с дозы 1–2 мг/мин, с последующим подбором дозы для достижения желаемого

**Таблица 2. Наиболее часто применяемые антигипертензивные препараты для внутривенного введения**

Препарат	Доза	Побочные эффекты
Эналаприлат	1,25 мг в течение 5 мин, затем каждые 4–6 ч. Подбор доз с увеличением на 1,25 мг через каждые 12–24 ч до максимальной дозы 5 мг каждые 6 ч	Вариабельность ответной реакции, возможны развитие артериальной гипотонии у больных с высокой активностью ренина плазмы, головная боль, чувство дурноты
Эсмолол	Насыщающая доза 500 мкг/кг в течение 1 мин с последующей инфузией со скоростью 25–50 мкг/кг/мин, затем увеличение дозы на 25 мкг/кг/мин каждые 10–20 мин до максимальной дозы 300 мкг/кг/мин	Тошнота, ощущение прилива, атриовентрикулярная блокада I степени, боль в месте инфузии
Фенолодапам	Начальная доза 0,1 мкг/кг/мин с последующим увеличением на 0,05 на 0,1 мкг/кг/мин до максимальной дозы 1,6 мкг/кг/мин	Тошнота, головная боль, ощущение прилива
Лабеталол	Начальная доза, вводимая болюсом, 20 мг; повторные болюсные введения по 20–80 мг или начало инфузии со скоростью 2 мг/мин до максимальной суточной дозы 300 мг	Артериальная гипотония, чувство дурноты, тошнота и/или рвота, парестезии, покалывание кожи головы, бронхоспазм
Никардипин	5 мг/ч с последующим увеличением дозы на 2,5 мг/ч каждые 5 мин до максимальной дозы 15 мг/ч	Головная боль, чувство дурноты, ощущение прилива, тошнота, отеки, тахикардия
Нитроглицерин*	5 мкг/мин с увеличением дозы на 5 мкг/мин каждые 5–10 мин до максимальной дозы 60 мкг/мин	Головная боль, чувство дурноты, развитие тахифилаксии
Нитропруссид натрия	0,5 мкг/кг/мин с увеличением до максимальной дозы 2 мкг/кг/мин (ограничение дозы для профилактики развития токсических эффектов)	Токсические эффекты, связанные с образованием тиоцианата и цианида, головная боль, тошнота/рвота, спазм мышц, ощущение прилива
Феноталамин	Болюсное введение от 1 до 5 мг при максимальной дозе 15 мг	Ощущение прилива, тахикардия, чувство дурноты, тошнота/рвота

*Примечание.* \* — обычно рекомендуют введение низких доз нитроглицерина (со скоростью примерно 60 мг/мин) в качестве дополнительной терапии у больных с осложненными гипертоническими кризами, сопровождающимися развитием острого коронарного синдрома или острого отека легких.

мого гипотензивного эффекта. Болюсное внутривенное введение лабеталолола по 1–2 мг/кг может вызывать резкое снижение АД, поэтому такого способа применения препарата следует избегать [16].

В России лабеталол не зарегистрирован, но с 1993 г. зарегистрирован проксодолол (препарат Альбетор), который, как и лабеталол, оказывает  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -,  $\alpha_1$ -адреноблолирующее действие. По данным обзорной статьи Д.А. Андреева [??], при купировании гипертонического криза проксодолол в дозе 1–3 мл назначают в зависимости от исходной ЧСС и АД. Максимум гипотензивного действия развивается в течение 60 мин и продолжается 6 ч. В небольшом исследовании, включавшем 20 больных, препарат оказался эффективным у 85% пациентов. У 2 больных отмечена устойчивость к применению проксодолола. Отмечалось лишь небольшое снижение ЧСС, в среднем на 9%. Слабовыраженные побочные эффекты, не имевшие клинического значения, выявлялись у 4 из 20 больных. Не было зарегистрировано случаев быстрого чрезмерного снижения АД или развития брадикардии [17].

### Никардипин

*Никардипин* — антагонист кальция, относится к дигидропиридиновым производным второго поколения и характеризуется высокой селективностью действия на сосуды, а также выраженным сосудорасширяющим влиянием на мозговые и коронарные артерии. После внутривенного введения никардипин начинает действовать через 5–15 мин, а продолжительность действия достигает 4–6 ч. Имеются данные о том, что введение никардипина приводит к уменьшению выраженности ишемии сердца и головного мозга. Дозы никардипина не зависят от массы тела больного; начальная скорость инфузии обычно составляет 5 мг/ч, затем увеличивается на 2,5 мг/ч каждые 5 мин до достижения максимальной скорости введения 15 мг/ч, которая поддерживается до тех пор, пока не будет достигнуто желаемое снижение АД. К положительным эффектам никардипина относят увеличение как ударного объема сердца, так и коронарного кровотока, что сопровождается в целом положительным влиянием на соотношение между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Считается, что такие свойства никардипина могут быть полезны при купировании ГК у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и СН на фоне систолической дисфункции ЛЖ [13].

### Эсмолол

*Эсмолол* относится к кардиоселективным  $\beta$ -блокирующим препаратам ультракороткого действия. Действие эсмолола начинается в течение 60 с после внутривенного введения, а продолжительность действия не превышает 10–20 мин. Метаболизм эсмолола осуществляется за счет быстрого гидролиза эфирных связей эстеразами эритроцитов и не зависит от функции почек или печени. Эсмолол применяется с помощью внутривенного введения как болюсом, так и виде инфузий. Считается, что эсмолол особенно эффективен для лечения больных с тяжелой послеоперационной

АГ. Кроме того, применение эсмолола оправдано в случаях, когда повышенное АД сопровождается увеличением МОС и ЧСС. Обычно препарат вводят в течение 1 мин в насыщающей дозе 0,5–1,0 мг/кг с последующей инфузией с начальной скоростью 50 мкг/кг/мин и в дальнейшем, при необходимости, с ее увеличением до 300 мкг/кг/мин.

### Фенолопам

Среди антигипертензивных препаратов, применяемых внутривенно, *фенолопам* имеет уникальный механизм периферического сосудорасширяющего действия, который обусловлен воздействием на периферические дофаминовые рецепторы 1-го типа. Фенолопам характеризуется быстрым и значительным метаболизмом за счет конъюгации в печени без участия фермента цитохрома P-450. После введения фенолопам начинает действовать в течение 5 мин, а максимальная ответная реакция достигается через 15 мин. Продолжительность действия фенолопама составляет 30–60 мин, после чего происходит постепенное возвращение уровня АД к исходному без развития синдрома рикошета после прекращения инфузии. О тяжелых побочных эффектах применения фенолопама не сообщалось. Рекомендуются начальная доза 0,1 мкг/кг/мин. У больных с тяжелой АГ введение фенолопама сопровождается увеличением клиренса креатинина, скорости потока мочи и экскреции натрия с мочой, как при нормальной, так и нарушенной функции почек.

### Нитропруссид натрия

Применение *нитропруссид натрия* (артериального и венозного вазодилатора) приводит к снижению как после-, так и преднагрузки, а также к снижению мозгового кровотока и одновременно повышению внутричерепного давления (ВЧД), что особенно неблагоприятно для больных с гипертонической энцефалопатией или инсультом. При введении препарата у больных с ИБС может отмечаться регионарное снижение кровотока (синдром «обкрадывания»). Результаты крупного плацебо-контролируемого исследования [18] свидетельствовали о том, что применение нитропруссид натрия в течение первых часов после развития острого ИМ приводит к увеличению смертности (смертность в течение 13 нед при введении нитропруссид натрия и плацебо достигала 24,2 и 12,7% соответственно). Нитропруссид натрия относится к очень мощным гипотензивным средствам; его действие начинается уже через несколько секунд после начала введения, а продолжительность эффекта составляет 1–2 мин (время полувыведения 3–4 мин) [19]. Учитывая мощность гипотензивного действия, его быстрое начало, а также развитие тахифилаксии, рекомендуется проводить терапию нитропруссидом под контролем внутриаортального мониторирования АД [13]. Кроме того, поскольку нитропруссид натрия может разрушаться под воздействием света, необходимо соблюдать соответствующие условия хранения и использования препарата. Таким образом, перечисленные выше факторы могут ограничивать применение нитропруссид.

Следует отметить, что 44% общей массы нитропрусида составляет цианид [20]. Выделение цианида из нитропрусида натрия происходит неферментным путем, а количество образующегося цианида зависит от дозы препарата. Цианид метаболизируется в печени до тиоцианата. Для такой реакции требуется тиосульфат, количество которого в организме может быть недостаточно. Тиоцианат в 100 раз менее токсичен по сравнению с цианидом. Образующийся тиоцианат в основном выделяется почками. Следовательно, для удаления цианида из организма требуются достаточно сохраненная функция печени и почек, а также достаточное количество тиосульфата.

Применение нитропрусида натрия может вызывать развитие цитотоксических реакций за счет влияния цианида на клеточное дыхание. Имеются данные, свидетельствующие о том, что токсические эффекты цианида в редких случаях приводят к развитию «необъяснимой» остановки кровообращения, комы, энцефалопатии, судорог и необратимой очаговой неврологической симптоматики. Существующие методы оценки токсических эффектов цианида считаются недостаточно чувствительными. Так, метаболический ацидоз развивается относительно поздно. Кроме того, повышение концентрации тиоцианата в крови также не относится к ранним проявлениям подобных реакций, а также непосредственно не связано с токсическим действием цианида. Определение концентрации цианида в эритроцитах (хотя широко и не применяется) может представлять более надежный метод наблюдения за токсическими эффектами цианида. Концентрация цианида в эритроцитах более 40 нмоль/л приводит к выявляемым метаболическим изменениям. Если такая концентрация превышает 200 нмоль/л, развиваются тяжелые клинические симптомы, а уровень цианида более 400 нмоль/л считается смертельным [20]. Введение нитропрусида натрия со скоростью более 4 мг/кг/мин даже в течение 2–3 ч может привести к повышению концентрации цианида до токсического уровня. Рекомендуемая доза нитропрусида до 10 мг/кг/мин сопровождается большей скоростью образованию цианида, чем та скорость, при которой организм способен самостоятельно обезвреживать цианид.

С учетом возможности развития тяжелых токсических реакций при использовании нитропрусида считается, что он должен применяться только в тех случаях, когда другие гипотензивные препараты для внутривенного введения оказываются недостаточными, а также только в определенных клинических ситуациях и при нормальной функции почек и печени [21]. Продолжительность введения нитропрусида должна быть как можно более короткой, и не следует вводить препарат со скоростью более 2 мг/кг/мин. При необходимости использования более высоких доз нитропрусида (4–10 мг/кг/мин) больным следует дополнительно вводить тиосульфат [22].

### **Клевидипин**

*Клевидипина бутират* — дигидропиридиновый антагонист кальция третьего поколения, был специально разработан для клинических ситуаций, при которых необходимо быстрое, но обратимое снижение АД [23].

Клевидипин следует рассматривать как селективный артериолярный вазодилататор ультракороткого действия (период полувыведения менее 1 мин) [24, 25]. Клевидипин действует селективно, подавляя приток внеклеточного кальция через каналы L-типа, что приводит к расслаблению гладких мышечных клеток мелких артерий и снижению периферического сосудистого сопротивления [26]. Подобно эсмололу, клевидипин быстро метаболизируется эстеразами эритроцитов, так что его метаболизм не зависит от функции почек и печени. Применение клевидипина приводит к снижению АД за счет прямого и селективного действия на артериолы, следовательно, происходит уменьшение посленагрузки в отсутствие влияния на давление наполнения сердца или развития рефлекторной тахикардии. На фоне введения клевидипина ударный и минутный объем сердца обычно увеличиваются. Более того, в экспериментальной модели на животных были получены данные о том, что применение клевидипина эффективно для профилактики ишемических и реперфузионных повреждений, а также позволяет сохранить функцию почек и обеспечить достаточный кровоток во внутренних органах.

Многоцентровое открытое неконтролируемое исследование VELOCITY (Evaluation of the Effect of ULtrashort-Acting Clevidipine In the Treatment of Patients With Severe Hypertension) [27], в котором участвовали 11 центров США, было посвящено оценке эффективности и безопасности применения клевидипина. В исследование были включены 126 больных, госпитализированных по поводу ГК (в среднем исходный уровень САД достигал 203 мм рт.ст.). У каждого больного индивидуально определяли желаемый уровень САД, которого следовало достигать в течение 30 мин на фоне внутривенного введения клевидипина. Выбор дозы не зависел от массы тела больного, а подбор дозы в каждом случае определялся индивидуальным желаемым уровнем АД. Прием антигипертензивных препаратов начинали за 1 ч до предполагаемого прекращения введения клевидипина.

Начало действия клевидипина было быстрым: через 3 мин после начала применения САД в среднем снизилось на 6% (на 12 мм рт.ст.) по сравнению с исходным. Медиана продолжительности периода между началом введения препарата и снижением САД на 15% достигала 9,5 мин. У 89% больных желаемого уровня АД достигали в течение 1 ч. Через 18 ч САД снижалось на 27% (на 55 мм рт.ст.) по сравнению с исходным. В течение всего периода исследования у каждого больного желаемый уровень САД поддерживался при минимальном изменении скорости введения препарата.

Кроме того, в ходе выполнения исследования VELOCITY оценивали безопасность длительного введения клевидипина в течение 18 ч. При этом ни у одного больного не отмечалось ухудшения состояния или развития осложнений, связанных с артериальной гипотонией. Хотя в целом частота развития нежелательных эффектов достигала 10%, по-видимому, не все они были обусловлены действием клевидипина. В ходе выполнения исследования VELOCITY не отмечалось ни одного случая развития фибрилляции предсердий. Следует отметить, что исследование VELOCITY можно считать

первым клиническим испытанием антигипертензивного препарата у больных с ГК, которые были госпитализированы в отделение неотложной терапии. В августе 2008 г. Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов одобрило применение клевидипина для лечения ГК [28].

Планируются клинические испытания, в которых эффективность применения клевидипина при ГК будет сравниваться с эффективностью использования никардипина и лабеталола. Имеются также результаты небольших клинических исследований, свидетельствующих об эффективности применения клевидипина при лечении больных с послеоперационной АГ [29, 30]. Существует мнение о том, что в целом характеристики клевидипина позволяют считать его практически идеальным препаратом для лечения больных с осложненными ГК [13].

#### **Лекарственные средства, которые не рекомендуются использовать для лечения ГК**

Учитывая, что в нашей стране довольно широко распространена практика применения лекарственных средств, которые в настоящее время не рекомендуют использовать для лечения ГК, целесообразно подробнее остановиться на аргументации отказа от применения таких средств. К ним относят нифедипин (короткодействующая форма), нитроглицерин и гидралазин.

*Нифедипин* перорально или сублингвально достаточно широко применялся при лечении больных с осложненными ГК, а также у больных с выраженной АГ и АГ, связанной с хронической почечной недостаточностью, при послеоперационной АГ и АГ, развивающейся при беременности [13]. Следует отметить, что хотя нифедипин применяют сублингвально, он плохо растворяется и не абсорбируется через слизистую оболочку щеки, однако достаточно быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте после нарушения целостности капсулы с препаратом или при его растворении [31]. После приема нифедипина в течение 5–10 мин отмечается существенное снижение АД, причем максимальный эффект достигается через 30–60 мин, а продолжительность действия составляет примерно 6–8 ч [32].

Быстрое выраженное и непрогнозируемое снижение АД, развивающееся после приема нифедипина, может увеличить частоту развития осложнений, обусловленных ишемией головного мозга, почек и миокарда, которые сопровождаются высокой смертностью [33]. У больных пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями органов-мишеней и органическими изменениями сосудов отмечается наибольший риск развития осложнений, связанных с таким снижением АД. Учитывая тяжесть побочных эффектов короткодействующего нифедипина и отсутствие достаточных подтверждений клинической эффективности, члены консультативного совета по заболеваниям сердца и почек Администрации США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов пришли к заключению о необходимости запрещения использования сублингвального и/или перорального применения нифедипина [33].

Нитроглицерин относят к мощным венодилаторам, и только в высоких дозах его применение влияет

на тонус артерий [35]. Использование нитроглицерина вызывает развитие артериальной гипотонии и рефлекторной тахикардии, которые могут усиливаться на фоне уменьшения внутрисосудистого объема, характерного для больных с осложненными ГК. Введение нитроглицерина сопровождается снижением АД за счет уменьшения преднагрузки и МОС, что представляется нежелательным у больных с нарушенной перфузией головного мозга и почек. Следует, однако, отметить, что введение низких доз нитроглицерина (со скоростью примерно 60 мг/мин) можно использовать в качестве дополнительной терапии у больных с осложненными ГК, сопровождающимися развитием острого коронарного синдрома или острого отека легких.

*Гидралазин* относится к прямым вазодилаторам. После его внутримышечного или внутривенного введения наблюдается начальный латентный период продолжительностью от 5 до 15 мин, после которого наступает прогрессирующее и нередко очень быстрое снижение АД, которое может оставаться пониженным в течение 12 ч [36, 37]. Хотя период полувыведения гидралазина составляет всего 3 ч, продолжительность периода, в течение которого сохраняется 50% его гипотензивного эффекта, достигает примерно 10 ч [38, 39]. По мнению экспертов [13], ввиду большой продолжительности антигипертензивного действия гидралазина, а также невозможности прогнозирования эффекта и подбора необходимой дозы, от его применения с целью купирования ГК лучше отказаться.

Уменьшение внутрисосудистого объема крови характерно для больных с осложненными ГК, а применение диуретиков в сочетании с гипотензивными средствами может привести к очень резкому снижению АД. Поэтому диуретики не должны применяться для купирования ГК, за исключением тех случаев, когда имеются признаки увеличения внутрисосудистого объема, например, при паренхиматозных заболеваниях почек или развитии отека легких [34].

#### **Тактика лечения больных с осложненными ГК в зависимости от поражения определенных органов-мишеней**

Обоснованность более подробного обсуждения тактики снижения АД при остро развившемся поражении определенных органов-мишеней определяется высокой частотой регистрации повышенного уровня АД при первом обследовании больных с остро развившимися осложнениями сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (ТАБЛ. 3).

#### **Острое расслоение аорты**

Возможность расслоения аорты следует предполагать во всех случаях, когда больной госпитализируется в отделение неотложной терапии с остро развившимися болями в грудной клетке на фоне повышения АД. В отсутствие терапии примерно 75% больных с расслоением аорты типа А (расслоение восходящей аорты) умирают в течение 2 нед после развития симптомов, но при эффективном лечении выживаемость в течение 5 лет достигает 75% [14, 44]. Таким образом, своевременная диагностика этого осложнения с последующим приме-



**Таблица 3. Остро развившиеся поражения органов-мишеней, при которых часто регистрируется повышенное АД**

Остро развившееся осложнение ССЗ	Пороговый уровень САД, считавшийся повышенным, мм рт.ст.	Число больных с повышенным уровнем АД, %
Субарахноидальное кровоизлияние [40]	Более 140	100,0
Ишемический инсульт [40]	Более 140	76,5
Геморрагический инсульт [40]	Более 140	75,0
Расслаивающая аневризма аорты типа В [41]*	Более 150	70,1
Расслаивающая аневризма аорты типа А [41]*	Более 150	35,7
Острая сердечная недостаточность [42]	Более 140	Более 50
ОКС, включая ОИМ без подъема сегмента ST [43]	Более 140	Более 50

*Примечание.* \* — расслоение аорты типа А — расслоение в восходящей части аорты; расслоение аорты типа В — расслоение дистальнее места отхождения левой подключичной артерии. АД — артериальное давление; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание; АД — артериальное давление; ОКС — острый коронарный синдром; ОИМ — острый инфаркт миокарда.

нением соответствующего лечения рассматривается как основное условие улучшения прогноза у большинства больных. При выборе терапии следует учитывать, что распространение расслоения аорты зависит не только от повышенного уровня АД, но и от скорости потока крови, выбрасываемой из ЛЖ в систолу.

В связи с этим изолированное применение вазодилаторов не считается оптимальным подходом к лечению больных с расслоением аорты, поскольку введение этих препаратов сопровождается развитием рефлекторной тахикардии и увеличением скорости выброса крови в аорту, способствующим прогрессированию расслоения. Стандартный подход к лечению таких больных включает сочетанное применение  $\beta$ -адреноблокаторов и вазодилаторов [14, 15].

Среди  $\beta$ -адреноблокаторов препаратом первого ряда считают эсмолол, но внутривенное введение метопролола в таких ситуациях рассматривают как приемлемую альтернативу [45, 46]. Хотя среди вазодилаторов нитропруссид натрия традиционно считался препаратом первого ряда, очевидно, что применение нитратов или фенолодопам следует считать не менее эффективными, но более безопасным подходом к лечению больных с расслоением аорты [47].

Все больные с расслоением аорты должны быть проконсультированы кардиохирургом для определения возможных показаний к хирургическому лечению. В отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могут быть противопоказанием к хирургическому вмешательству, такое лечение показано всем больным с расслоением типа А [48, 49]. Консервативная тактика лечения, включающая тщательное снижение АД, может применяться у больных с расслоением типа В и расслоением дистальных отделов аорты, поскольку имеются данные о том, что прогноз у таких больных при консервативной и хирургической тактике ведения не отличается, за исключением тех случаев, когда происходит надрыв стенки аорты, ее разрыв и нарушение кровоснабжения жизненно важных органов [14, 15, 50].

#### **Нарушение мозгового кровообращения**

АГ относится к одному из важных модифицируемых факторов риска развития инсульта. Установлено, что примерно 25% инсультов обусловлены АГ. Поскольку у многих больных, перенесших инсульт, имеется слабо-выраженная АГ или предгипертензия, на такое повышение уровня АД стали обращать больше внимания и рассмат-

ривать инсульт как осложнение, риск развития которого увеличивается непрерывно при повышении АД, а не при достижении определенного порогового уровня АД [51].

Хотя роль длительного снижения АД для улучшения прогноза у больных, перенесших инсульт, не вызывает сомнений, противоречивыми остаются мнения о снижении уровня АД непосредственно после развития инсульта. Для преодоления таких противоречий были предприняты несколько предварительных клинических исследований. Далее обсуждаются результаты нескольких таких исследований и основанные на доказательных данных клинические рекомендации, касающиеся тактики снижения АД у больных с острым ишемическим и геморрагическим инсультом (кроме субарахноидального кровоизлияния), а также тактики снижения АД в ходе проведения вторичной профилактики инсульта.

Независимо от типа инсульта и наличия в анамнезе АГ, у большинства больных, обратившихся по поводу симптомов ишемии головного мозга, отмечается острое повышение АД. Следует отметить, что при этом со временем происходит спонтанное снижение АД. Нередко в таких случаях повышение АД, по-видимому, следует рассматривать не как проявление осложненного ГК, но, скорее, как защитную физиологическую реакцию, направленную на сохранение перфузионного давления в сосудистой области, кровоснабжающей зону ишемии [13]. Снижение АД у больных с ишемическим инсультом может вызвать уменьшение кровотока по мозговым сосудам и за счет нарушения ауторегуляции приводить к усилению ишемического повреждения. Существующая практика «нормализации» АД в ранние сроки после развития нарушения мозгового кровообращения может представлять опасность для больного. Следует напомнить, что исследование INWEST (Intravenous Nimodipine West European Trial for acute stroke) было прекращено досрочно из-за ухудшения неврологической симптоматики в группе активной терапии по сравнению с группой контроля [52, 53], которое авторы исследования объяснили развитием артериальной гипотонии.

#### *Тактика снижения АД после внутримозгового кровоизлияния*

У больных с внутримозговым кровоизлиянием (ВЧК) часто отмечается повышение АД. Примерно у 30% больных с ВЧК, которые госпитализируются в течение 3 ч

после развития симптомов, в течение последующих 20 ч происходит существенное распространение гематомы [54]. Объем начальной гематомы и выраженность ее распространения относят к надежным прогностическим факторам смертельного исхода при ВЧК [55]. Результаты нескольких исследований позволили предположить существование взаимосвязи между повышением уровня АД и распространением гематомы, а уровень АД в такой ситуации часто снижают исходя из допущения, что высокий уровень АД способствует распространению гематомы [56].

Однако результаты недавно выполненных исследований могут быть основанием для сомнений в наличии такой взаимосвязи. Данные о наблюдавшихся проспективно 65 больных, госпитализированных в течение 3 ч после развития ВЧК, свидетельствовали о существенном увеличении гематомы в течение 24 ч в 37% случаев. Однако при этом отсутствовала статистически значимая связь между распространением гематомы и как исходным, так и максимальным уровнем АД [57]. Кроме того, имеются результаты обобщенного анализа данных о 218 больных, госпитализированных в течение менее 3 ч после развития симптомов, у которых объем гематомы измеряли при поступлении и спустя 20–24 ч. Результаты анализа свидетельствовали о наличии связи между увеличением объема гематомы, исходным объемом ВЧК, оценкой по шкале Glasgow Coma Scale, кровоизлиянием в межжелудочковое пространство и смертностью; в то же время не отмечено связи между уровнем АД и смертностью [55].

Аргументы против снижения АД при остром ВЧК основаны на предположении о возможном формировании зоны ишемии в области, окружающей гематому. Однако результаты недавно выполненных исследований свидетельствовали о том, что отмечаемое снижение кровотока в участках, окружающих гематому, может в большей степени быть обусловлено сниженным метаболизмом в этой зоне, а не первичным снижением кровотока [58]. Кроме того, при длительном течении АГ (за счет смещения кривой ауторегуляции мозгового кровотока) и у больных с повышенным ВЧД (вследствие сниженного перфузионного давления головного мозга) при резком снижении АД может развиваться ишемия головного мозга.

Ранее выполненные исследования по оценке эффективности снижения уровня АД при ВЧК включали небольшое число больных или были ретроспективными. Недавно завершились 3 проспективных сравнительных исследования по оценке эффектов быстрого снижения АД после ВЧК; их результаты были доложены на Международной конференции по проблемам инсульта в 2008 г. Следует отметить, что эти исследования не обладали статистической мощностью, достаточной для оценки влияния применения антигипертензивных препаратов на клинические исходы.

Многоцентровое исследование Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage, выполненное в США, было посвящено оценке переносимости и безопасности внутривенного введения никардина в течение 18–24 ч после начала ВЧК у больных с уровнем

САД более 200 мм рт.ст., которые госпитализировались в течение 6 ч после развития симптомов [59]. В ходе исследования предполагалось достижение трех желаемых уровней САД: 170–200, 140–170 и 110–140 мм рт.ст. При подтверждении того, что достижение более высокого желаемого уровня САД безопасно, стремились к достижению наименьшего желаемого уровня САД. У 58 больных (18, 20 и 20 больных в каждой группе определенного желаемого уровня САД соответственно) при включении в исследование отмечались относительно небольшие гематомы (средний объем менее 20 мл). В течение 3 мес наблюдения не выявлялась статистически значимых различий по смертности между группами, и правило прекращения исследования, связанного с безопасностью, не применялось ни в одной из групп определенного желаемого уровня АД [59].

Имеются данные о том, что применение интенсивного режима снижения АД в острой фазе ВЧК приемлемо с клинической точки зрения и хорошо переносится больными. Для проверки гипотезы о том, что распространение гематомы может быть ограничено за счет быстро начатого лечения АГ, необходимо выполнение более крупных исследований.

### **Эксперты выделяют несколько вопросов о тактике снижения АД при лечении больных с остро развившимся ВЧК [60].**

1. *Какой уровень АД в такой ситуации следует считать слишком высоким, обуславливающим необходимость немедленного его снижения?* Несмотря на отсутствие соответствующих доказательных данных, некоторые специалисты считают, что при САД более 180 мм рт.ст. или среднем АД более 130 мм рт.ст. обосновано немедленное снижение АД [61]. При наличии таких осложнений, как острая СН, гипертоническая энцефалопатия, клинически значимая ишемия миокарда и т.п. могут оказаться приемлемыми более низкие желаемые уровни АД.

2. *Какой желаемый уровень АД приемлем у больных с ВЧК?* Непосредственно после развития ВЧК, возможно, более приемлем индивидуальный подбор уровня АД для каждого больного, а не использование общего подхода к достижению желаемого уровня АД. При этом следует учитывать возможность повышения ВЧД и наличие в анамнезе длительно текущей нелеченой АГ. В связи с отсутствием определенных данных в рекомендациях Американской ассоциации кардиологов и Американской ассоциации специалистов по инсульту предлагается поддерживать перфузионное давление головного мозга в диапазоне от 60 до 80 мм рт.ст. у больных с высокой вероятностью повышения ВЧД, а в остальных случаях поддерживать АД на уровне 160/90 мм рт.ст. или среднее АД на уровне 110 мм рт.ст. [61]. Недавно полученные результаты предварительных исследований свидетельствуют о том, что больные с относительно небольшими гематомами достаточно хорошо переносят достижение нормального уровня АД в ранние сроки после развития ВЧК [59, 62]. Приведет ли использование такого подхода к улучшению клинических исходов, станет ясно после получения результатов планируемых более крупных клинических испытаний.

3. *Как быстро следует снижать АД?* Результаты небольших исследований свидетельствуют о том, что быстрое снижение среднего АД примерно на 15% не приводит к уменьшению мозгового кровотока, в то время как при снижении АД более чем на 20% кровоток может уменьшаться [63, 64]. Следовательно, если предполагается снижение АД, то в соответствии с современными рекомендациями, в течение первых 24 ч не следует снижать АД более чем на 20% [61, 65].

4. *Какие препараты следует применять в острой ситуации?* Предпочтение следует отдавать препаратам короткого действия, эффект от применения которых развивается быстро. В США в таких случаях рекомендуют использование лабеталолола, гидралазина, эсмолола, никардипина, эналаприла, нитроглицерина и нитропруссидов [61]. В Европе также используют внутривенное введение урапидила [65]. Следует отметить отсутствие результатов крупных клинических исследований по сравнительной оценке применения антигипертензивных препаратов в такой ситуации. С осторожностью надо использовать нитропруссид и нитроглицерин, поскольку применение этих препаратов может приводить к повышению ВЧД.

Ниже кратко представлены рекомендации Американской ассоциации кардиологов и Американской ассоциации специалистов по инсульту, касающиеся тактики лечения АГ у больных с ВЧК [61]. Опубликованы также рекомендации Европейской инициативы по инсульту и Канадского комитета образовательной программы по АГ [65, 66].

#### **Рекомендации по снижению уровня АД при остром ВЧК [61]**

1. Если САД более 200 мм рт.ст. или среднее АД более 150 мм рт.ст., следует учитывать необходимость активного снижения АД.

2. Если САД более 180 мм рт.ст. или среднее АД более 130 мм рт.ст. и имеется вероятность повышения ВЧД, следует учитывать необходимость наблюдения за ВЧД и снижение АД для поддержания перфузионного давления в диапазоне 60–80 мм рт.ст.

3. Если САД более 180 мм рт.ст. или среднее АД более 130 мм рт.ст., в отсутствие повышения ВЧД или предполагаемого повышения ВЧД следует учитывать возможность умеренного снижения АД (например, среднего АД до 110 мм рт.ст. или до желаемого уровня АД 160/90 мм рт.ст.).

*Примечание.* АД — артериальное давление; ВЧД — внутричерепное давление; ВЧК — внутричерепное кровоизлияние; САД — систолическое артериальное давление.

#### *Тактика снижения АД после острого ишемического инсульта*

У большинства больных с острым ишемическим инсультом при первом обследовании отмечается повышенный уровень АД, который часто снижается без какого-либо вмешательства [67]. Данные, полученные в ходе выполнения нескольких исследований, свидетельствовали о том, что повышенный уровень АД влияет на клинические исходы у больных

с инсультом, но результаты этих исследований противоречивы [67, 68]. Так, по данным, полученным в исследовании International Stroke Trial — самом крупном из подобных исследований, отмечалась U-образная зависимость между уровнем АД и смертностью. Смертность в ранние сроки после инсульта увеличивалась на 17,9% при снижении САД, равного 150 мм рт.ст., на каждые 10 мм рт.ст. и на 3,8% при его повышении на каждые 10 мм рт.ст. [69].

Имеются лишь очень ограниченные данные, полученные в ходе клинических испытаний, о тактике снижения АД при остром ишемическом инсульте. Авторы выполненного в Кокрановском сотрудничестве обзора, который основывался на результатах 5 клинических испытаний, включавших 218 больных, сделали вывод о недостаточности данных для выработки определенных рекомендаций по снижению АД в остром периоде инсульта [70]. В ходе выполнения исследования ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors) у больных с АГ, переносивших инсульт (продолжительность периода после развития симптомов инсульта менее 72 ч), прием кандесартана по сравнению с плацебо в течение 7 дней приводил к статистически значимому улучшению исходов. Однако между группами отсутствовали статистически значимые различия по уровню АД, так что улучшение исходов не могло быть объяснено непосредственным эффектом снижения АД. Более того, статистическая мощность этого исследования была достаточной только для оценки безопасности терапии, но не эффективности снижения АД при остром инсульте [71].

В ходе выполнения предварительного РКИ СННIPS [72] больных с ишемическим или геморрагическим инсультом и уровнем САД более 160 мм рт.ст. в течение 24 ч после развития симптомов инсульта (в последующем этот период был увеличен до 36 ч) распределяли в группы приема лизиноприла ( $n=58$ ), лабеталолола ( $n=58$ ) или плацебо ( $n=63$ ). При подборе терапии стремились к достижению желаемого уровня САД 145–155 мм рт.ст. или снижению его на 15 мм рт.ст. от исходного. Применение антигипертензивной терапии по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому снижению САД без увеличения числа побочных эффектов или ухудшения исходов. Не отмечено статистически значимых различий между группами по основному показателю общей смертности и числа больных, нуждающихся в посторонней помощи, через 2 нед после инсульта (в группе активной терапии и группе плацебо этот показатель достигал 61 и 59% соответственно). Однако отмечалось статистически значимое различие между группами по выживаемости в течение 90 дней (в группе активной терапии и группе плацебо умерли 11 (10%) и 12 (20%), больных соответственно; отношение риска 0,4 (0,4) при 95% доверительном интервале от 0,2 до 1,04;  $p=0,05$ ). Такие результаты указывают на целесообразность выполнения более крупного исследования для проверки гипотезы о том, что снижение АД при остром инсульте приведет к улучшению клинических исходов [72].

### **Эксперты формулируют несколько вопросов о тактике снижения АД непосредственно после развития острого ишемического инсульта.**

1. *Следует ли снижать АД у больных с повышенным его уровнем после развития ишемического инсульта?* В соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов и Американской ассоциации специалистов по инсульту, до начала применения внутривенной тромболитической терапии следует снижать уровень САД и ДАД, если он выше 185 и 110 мм рт.ст. соответственно. После выполнения тромболитической терапии следует поддерживать САД и ДАД на уровне менее 180 и 105 мм рт.ст. соответственно. В качестве лекарственных препаратов в такой ситуации рекомендуют использовать внутривенное введение лабетолола, нанесение нитромази, инфузии никардипина, а в случае, если АД остается повышенным — инфузию нитропруссид натрия [73]. Несмотря на отсутствие соответствующих доказательных данных, такие рекомендации часто применяют и у больных, которым выполняют другие вмешательства с целью реваascularизации (например, внутриартериальный тромболитиз, удаление тромба и т.д.) [73]. Следует помнить об опасности резкого снижения АД в других ситуациях из-за увеличения риска утяжеления ишемии головного мозга [74]. В соответствии с рекомендациями, обоснованным считается воздерживаться от применения антигипертензивных препаратов в таких случаях, если ДАД или САД не превышает 120 и 220 мм рт.ст. соответственно и не снижать АД в течение первых 24 ч более чем на 15% [73].

2. *Следует ли повышать АД с целью улучшения перфузии головного мозга у больных с ишемическим инсультом?* В нескольких описаниях небольших серий случаев были представлены данные об улучшении неврологической симптоматики при использовании терапии, направленной на повышение АД. В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности такой терапии у больных, имеющих признаки несоответствия между диффузией и перфузией головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии [75]. До получения результатов такого исследования можно считать обоснованными попытки увеличения объема крови и/или применение сосудосуживающих препаратов в случае развития инсульта на фоне артериальной гипотонии или при утяжелении неврологических симптомов, развивающихся в связи с существенным снижением АД.

3. *Должны ли больные, принимающие антигипертензивные препараты, прекращать или продолжать их применение при развитии инсульта?* В настоящее время отсутствуют убедительные клинические данные, необходимые для ответа на этот вопрос, а клиническое исследование COSSACS (Continue or stop post-stroke antihypertensives study), в ходе которого должен быть получен ответ, в настоящее время продолжается [76]. В соответствии с клиническими рекомендациями считается обоснованным возобновление приема антигипертензивных препаратов через 24 ч после развития симптомов инсульта у больных с АГ, у которых имеется стабилизация неврологической симптоматики и отсутствуют противопоказания [73].

Ниже кратко представлены рекомендации Американской ассоциации кардиологов и Американской ассоциации специалистов по инсульту, касающиеся тактики воздействия на уровень АД при остром ишемическом инсульте.

### **Рекомендации по воздействию на уровень АД у больных с острым ишемическим инсультом [73]**

1. При возможности выполнения внутривенной тромболитической терапии или применения других методов экстренной реперфузии при САД более 185 мм рт.ст. или ДАД более 110 мм рт.ст., до начала вмешательства необходимо снизить АД. При стойком повышении САД более 185 мм рт.ст. или ДАД более 110 мм рт.ст. выполнение внутривенной тромболитической терапии противопоказано. После применения тромболитической терапии необходимо поддерживать САД на уровне менее 180 мм рт.ст., а ДАД на уровне менее 105 мм рт.ст. в течение хотя бы 24 ч.

2. Антигипертензивную терапию следует применять при наличии других показаний к активному снижению АД.

3. В отсутствие применения тромболитической терапии АД можно снижать только при выраженном его повышении (САД более 220 мм рт.ст. или ДАД более 120 мм рт.ст.). Желательным может быть снижение АД примерно на 15% в течение первых 24 ч после развития инсульта.

4. При наличии артериальной гипотонии необходимо попытаться установить ее причину. Необходимо корректировать гиповолемию и лечить аритмии; в некоторых случаях возможно применение сосудосуживающих препаратов с целью улучшения мозгового кровообращения.

*Примечание.* АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Таким образом, в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации специалистов по лечению инсульта и Европейской инициативы по лечению инсульта [77], а также в соответствии с совместными рекомендациями Американской ассоциации кардиологов и Американской ассоциации по лечению инсультов [73] у больных с острым ишемическим инсультом следует воздерживаться от применения антигипертензивной терапии, за исключением случаев предполагаемой тромболитической терапии, а также при сопутствующем развитии острого повреждения не только головного мозга, но и других органов-мишеней, или при очень высоком уровне АД, которое считается таковым при повышении САД более 220 мм рт.ст. и ДАД более 120 мм рт.ст., на основании представлений о верхней границе уровня АД, при котором еще возможна ауторегуляция кровотока. В таких случаях рекомендуется снижать АД не более чем на 10–15% в течение первых 24 ч.

Результаты исследования A. Semplicini и соавт. [78] свидетельствовали о том, что исходно высокий уровень АД сопровождался более благоприятной динамикой неврологических симптомов после острого ишемического инсульта. Эти авторы [78] высказали предполо-

жение о том, что АГ оказывает защитное действие при остром ишемическом инсульте и о том, что снижение АД может вызывать нежелательные эффекты.

В случае использования тромболитической терапии применение антигипертензивной терапии требуется при уровне САД более 185 мм рт.ст. и/или ДАД более 110 мм рт.ст.; при этом желаемыми уровнями систолического и диастолического АД считают 180 и 105 мм рт.ст. соответственно [77–80]. В соответствии с современными рекомендациями в случаях, когда САД превышает 220 мм рт.ст. и/или ДАД находится в диапазоне от 121 до 140 мм рт.ст., следует использовать лабеталол или никардипин, а при повышении ДАД более 140 мм рт.ст. — нитропруссид натрия [79]. Однако, учитывая все перечисленное выше по поводу нитропруссида натрия, выбор этого препарата для снижения АД при нарушениях мозгового кровообращения нельзя считать оптимальным.

### Преэклампсия и эклампсия

Повышенный уровень АД нередко отмечается во время беременности. В США развитие АГ осложняет течение беременности в 12% случаев, а 18% случаев материнской смертности в этой стране происходит по причине АГ [81]. Клинические проявления АГ, вызванной беременностью, могут варьировать от слабовыраженных до тяжелых, при которых имеется угроза жизни [82]. Начальная терапия преэклампсии включает увеличение внутрисосудистого объема, применение сульфата магния для профилактики судорог и снижения АД [83, 84]. При этом единственным эффективным методом лечения преэклампсии и эклампсии считается родоразрешение [13].

Сульфат магния обычно применяется в насыщающей дозе от 4 до 6 г в 100 мл 5% глюкозы и вводится вместе с четверть-нормальным физиологическим солевым раствором в течение 15–20 мин, с последующим переходом на длительную инфузию со скоростью введения 1–2 г/ч в зависимости от количества выделяемой мочи и уровня глубоких сухожильных рефлексов, которые оценивают каждый час. По мнению авторов недавно выполненного обзора, специфические механизмы действия применения сульфата магния у женщин с преэклампсией и эклампсией остаются неуточненными, но его профилактический эффект, вероятно, следует считать многофакторным [85]. Введение сульфата магния может приводить к расширению периферических и мозговых сосудов, что сопровождается снижением периферического сосудистого сопротивления, или к устранению вазоконстрикции. Кроме того, сульфат магния может увеличивать гематоэнцефалический барьер, ограничивать развитие отека мозга и оказывать центральное противосудорожное действие.

Следующий этап в лечении преэклампсии включает снижение АД до безопасного уровня. При этом стараются избежать развития выраженной артериальной гипотонии. Цели лечения тяжелой АГ в таких случаях включают предупреждение развития ВЧК и СН, но в отсутствие отрицательного влияния на перфузию головного мозга или повышения риска нарушения маточно-плацентарного кровотока, который снижен у женщин с преэклампсией [82].

Результаты исследований [86, 87], включавших женщин со слабовыраженной эклампсией, свидетельствовали о неэффективности применения антигипертензивной терапии (лабеталолом или антагонистами кальция), а также о том, что использование такой терапии может увеличить риск задержки внутриутробного развития. Следовательно, антигипертензивная терапия применяется в основном для профилактики развития осложнений у матери.

Рабочая группа экспертов по лечению АГ у беременных [88] рекомендует начинать антигипертензивную терапию при остром повышении ДАД до 105 мм рт.ст. и более. Кроме того, по мнению многих экспертов, а также в соответствии с действующими рекомендациями Американской коллегии акушеров и гинекологов [82, 88, 89], целесообразно поддерживать САД на уровне 140–160 мм рт.ст., а ДАД на уровне 90–105 мм рт.ст. В пользу таких рекомендаций свидетельствуют результаты исследования [90], в ходе выполнения которого оказалось, что повышение САД более 160 мм рт.ст. было наиболее важным прогностическим фактором развития инсульта у больных с тяжелой преэклампсией и эклампсией. Такие данные позволяют предположить, что показанием к началу применения антигипертензивной терапии у больных с тяжелой преэклампсией и эклампсией должно быть повышение САД до 155–160 мм рт.ст. [90, 91]. Следует также отметить, что у больных с эклампсией и преэклампсией возможна большая вариабельность уровня АД, что в сочетании с очень узким диапазоном желаемого уровня АД обуславливает необходимость тщательного наблюдения за такими больными в условиях отделений интенсивной терапии, а также подтверждает целесообразность внутриартериального мониторинга АД. Как бы там ни было, благодаря тщательному поддержанию уровня в требуемом диапазоне в таких случаях можно избежать развития такого тяжелого осложнения, как ВЧК.

Следует отметить, что ни один антигипертензивный препарат не одобрен Администрацией США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов специально для использования у беременных женщин. С начала 70-х годов XX века гидралазин рекомендовали как препарат первого ряда для лечения тяжелой преэклампсии и эклампсии [92]. Однако гидралазин имеет ряд характеристик, которые делают его использование по таким показаниям не вполне приемлемым. Так, достаточно частые побочные эффекты гидралазина (например, головная боль, тошнота или рвота) напоминают симптомы, свидетельствующие об ухудшении состояния больных с преэклампсией. Но к еще более важным ограничениям использования препарата можно отнести отсроченное начало действия, непрогнозируемую выраженность и длительность гипотензивного эффекта. Все эти свойства могут обуславливать резкое и чрезмерное снижение АД, что будет сопровождаться ухудшением как мозгового кровообращения, так и маточно-плацентарного кровотока.

Действительно, результаты мета-анализа, опубликованного L.A. Magee и соавт. [93], свидетельствуют о том, что применение гидралазина сопровождается увеличением риска развития артериальной гипотонии у матери, приводя к увеличению частоты выполнения кесарева

сечения, развития отслойки плаценты и низким значениям при оценке по шкале Апгар. Таким образом, высказывается мнение о том, что гидралазин не следует считать препаратом первого ряда при лечении тяжелой АГ у беременных [13].

В такой ситуации также следует избегать сублингвального или перорального применения нифедипина. По мнению экспертов [13], предпочтительно использовать внутривенное введение лабеталола или никардипина, дозу которых легче подбирать и ответная реакция у которых более прогнозируемая, чем у гидралазина. Использование обоих препаратов у беременных с АГ было безопасно и эффективно по данным, полученным в ходе выполнения нескольких исследований [94–100]. Применение нитропруссид натрия и ингибиторов АПФ при беременности противопоказано.

### Симпатические кризы

Наиболее часто симпатические кризы обусловлены применением не по медицинским показаниям таких симпатомиметических препаратов, как кокаин, амфетамин или фенциклдин. В редких случаях развитие подобных ГК обусловлено феохромоцитомой, употреблением содержащих тирамин пищевых продуктов на фоне применения ингибиторов моноаминоксидазы, резким прекращением больными приема таких антигипертензивных препаратов, как клонидин или  $\beta$ -адреноблокаторы.

В клинических ситуациях, характеризующихся чрезмерной стимуляцией симпатической нервной системы, следует избегать применения  $\beta$ -адреноблокаторов, чтобы предотвратить блокаду  $\beta$ -адренорецепторов в сосудах, которая может привести к увеличению стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов и повышению АД. Имеются данные о том, что при развитии осложненных ГК, вызванных использованием кокаина, применение  $\beta$ -блокаторов может вызвать сужение коронарных артерий, а также обуславливать невозможность контроля ЧСС, повышение АД и снижение выживаемости [101–103].

Следует также отметить, что хотя лабеталол, который блокирует  $\beta$ - и  $\alpha$ -рецепторы, ранее считался оптимальным средством для купирования таких ГК, результаты экспериментальных исследований не подтвердили обоснованность использования этого препарата в подобной ситуации. При развитии симпатических ГК желаемое снижение уровня АД достигается с помощью применения никардипина, фенолдапама или верапамила в сочетании с препаратом, относящимся к классу бензодиазепинов. Альтернативным подходом может быть использование фентоламина.

### Остро развившаяся послеоперационная АГ

Остро развившаяся послеоперационная артериальную гипертонию (ОРПОАГ) определяют как существенное повышение АД в раннем послеоперационном периоде, которое может приводить к тяжелым поражениям нервной системы, осложнениям ССЗ и осложнениям в области выполнения хирургического вмешательства, при которых может потребоваться выполнение неотложного вмешательства [104]. Несмотря на то что уже давно известно о возможности частоты развития ОРПОАГ,

в литературе отсутствует согласованное мнение о более четких количественных критериях такого осложнения [104, 105]. ОРПОАГ развивается в ранний послеоперационный период, в большинстве случаев в течение 2 ч после хирургического вмешательства, и характеризуется небольшой продолжительностью: обычно потребность в терапии сохраняется в течение не более 6 ч.

Послеоперационные осложнения, связанные с ОРПОАГ, могут включать развитие геморрагического инсульта, ишемии головного мозга, энцефалопатии, ишемии миокарда, ИМ, аритмий, застойной СН с отеком легких, несостоятельности сосудистых анастомозов и кровотечения в области хирургического вмешательства. Хотя ОРПОАГ может развиться после любого обширной операции, наиболее часто она связана с выполнением операций на органах грудной клетки, сосудах, голове и шее, а также с нейрохирургическими вмешательствами.

Механизмы, лежащие в основе ОРПОАГ, остаются недостаточно изученными и могут различаться в зависимости от типа хирургического вмешательства и других факторов. Однако непосредственная реализация механизмов, лежащих в основе развития таких ГК, осуществляется за счет активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, о которой свидетельствует повышение концентрации катехоламинов в крови больных с ОРПОАГ [9]. Главная особенность нарушений гемодинамики при ОРПОАГ состоит в увеличении посленагрузки с повышением систолического и диастолического АД как при наличии тахикардии, так и в ее отсутствие.

Не существует согласованного мнения по поводу порогового уровня АД, с которого следует начинать применение антигипертензивной терапии у больных с ОРПОАГ, развившейся после операций, не связанных с вмешательством на сердце и крупных сосудах. Нередко в таких случаях решение о применении терапии принимается анестезиологом или хирургом с учетом данных об исходном уровне АД и сопутствующих заболеваниях, а также с учетом риска развития осложнений. Для кардиохирургических больных имеются четкие критерии начала антигипертензивной терапии: ее рекомендуют начинать при уровне АД более 140/90 мм рт.ст. или при повышении среднего АД хотя бы до 105 мм рт.ст. [104–106]. Наличие боли и тревоги влияет на повышение АД; до начала применения антигипертензивных средств эти факторы должны быть по возможности устранены.

К другим потенциально обратимым, причинам ОРПОАГ относят гипотермию, которая сопровождается дрожью, гипоксемией, гиперкапнией и растяжение мочевого пузыря. В случае развития ОРПОАГ в отсутствие устраненных причин повышения АД рекомендуют применение короткодействующих препаратов для внутривенного введения. Имеются данные об эффективности использования в таких ситуациях лабеталола, эсмолола, никардипина и клевидипина [29, 30, 104, 107–111].

### Особенности лечения неосложненных ГК

#### Общие принципы лечения

В целом для купирования неосложненных ГК можно использовать пероральные антигипертензивные препараты при обеспечении амбулаторного наблюдения за боль-

ным или непродолжительного наблюдения в условиях медицинского учреждения, но если нет возможности организации такого наблюдения, указанный подход к ведению больных с этим типом ГК нельзя считать приемлемым [5].

Лечение обычно начинают с приема очень небольших доз антигипертензивных препаратов, при необходимости постепенно увеличивая их. При этом стараются избегать применения высоких доз, которое может привести к чрезмерному снижению АД. Особенно важно соблюдать осторожность при снижении АД у больных с высоким риском развития осложнений, связанных с артериальной гипотонией, в частности, у больных пожилого возраста, при тяжелом заболевании периферических сосудов, а также при выраженном заболевании сердца и головного мозга, связанного с атеросклерозом.

Начальная цель терапии при неосложненных ГК состоит в снижении АД до желаемого уровня в течение нескольких часов или дней с помощью стандартной антигипертензивной терапии [5]. При этом среднее АД должно быть снижено не более чем на 25% в течение первых 24 ч. Ниже приводятся данные о препаратах, которые обычно применяются для купирования неосложненных ГК.

#### **Краткая характеристика препаратов, применяющихся для купирования неосложненных гипертонических кризов**

Каптоприл относится к классу ингибиторов АПФ; его действие начинается через 15–30 мин после приема, а максимальное снижение АД достигается через 30–90 мин. Начальная доза каптоприла составляет 25 мг, при необходимости через 90–120 мин доза препарата может быть увеличена до 50–100 мг. Результаты изучения зависимости дозы каптоприла и ответной реакции у больных с ГК свидетельствовали о том, что минимальная эффективная доза при сублингвальном применении составляет 25 мг [112]. Однако нельзя исключить, что использование каптоприла по 12,5 мг каждые 10–15 мин до достижения суммарной дозы 37,5 мг в некоторых случаях может быть приемлемой альтернативной схемой лечения [112].

Следует отметить, что особенности фармакокинетики и фармакодинамики каптоприла при сублингвальном применении предоставляют определенные преимущества по сравнению с пероральным приемом при лечении неосложненных ГК. Каптоприл проникает через слизистую оболочку подъязычной области в основном за счет пассивной диффузии через межклеточные пространства. Кроме того, в отличие от большинства ингибиторов АПФ, которые относятся к пролекарствам, не требуется метаболизма первого прохождения каптоприла через печень для того, чтобы препарат начал действовать. Именно поэтому, благодаря характеристикам, обеспечивающим быстрое начало действия и безопасность применения, среди ингибиторов АПФ каптоприл становится препаратом первого ряда для купирования неосложненных кризов и быстрого выраженного повышения АД.

Результаты перекрестного РКИ, включавшего здоровых добровольцев, свидетельствовали о сокращении времени достижения максимальной концентрации каптоприла в крови при сублингвальном применении препарата

по сравнению с пероральным с 75 до 45 мин [113]. Такие данные могут указывать на целесообразность сублингвального применения каптоприла при неосложненных ГК. Имеется также сообщение о том, что сублингвальное применение каптоприла по 25 мг приводит к снижению концентрации ангиотензина II в крови, которое по выраженности сопоставимо с таковым при внутривенном введении эналаприлата по 2 мг [114].

Эффективность сублингвального применения каптоприла при неосложненном ГК оценивали в ходе выполнения одномоментного обсервационного исследования, в которое включали больных ( $n=101$ ) с острым повышением САД до 180 мм рт.ст. и более и/или ДАД до 110 мм рт.ст. и более в отсутствие признаков поражения органов-мишеней [115]. Через 60 мин после сублингвального применения каптоприла по 25 мг оптимальное снижение АД на 25% отмечалось у 53,5% больных. Дополнительное сублингвальное применение такой же дозы каптоприла приводило к снижению АД еще у 27,7% больных. Таким образом, лишь у 18,8% больных отсутствовал достаточный эффект от использования каптоприла: во всех случаях это были больные, у которых ранее для снижения АД требовалось сочетанное применение антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам.

Следует отметить, что хотя имеются отдельные сообщения об эффективности сублингвального приема других ингибиторов АПФ (эналаприла) [116] или блокаторов ренгепторов ангиотензина II (лозартана, валсартана) [117, 118] при лечении больных с осложненными ГК, практика использования этих препаратов для купирования ГК не получила широкого распространения. В то же время большинство экспертов рекомендуют использование каптоприла в качестве препарата первого ряда.

Никардипин, антагонист кальция, относится к одному из немногих препаратов, эффективность применения которого при неосложненных ГК изучалась в ходе выполнения РКИ [119]. При этом было отмечено статистически значимое преимущество использования никардипина по сравнению с плацебо. В исследование были включены 53 больных с неосложненным ГК. Желаемый уровень АД в группе никардипина и группе плацебо был достигнут у 65 и 22% больных соответственно ( $p=0,002$ ). Стандартная доза никардипина составляет 30 мг; препарат можно принимать повторно каждые 8 ч до тех пор, пока не будет достигнут желаемый уровень АД. Препарат начинает действовать через 0,5–2,0 ч после приема.

Лабеталол, обладающий свойствами  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -блокатора, начинает действовать в течение 1–2 ч после приема. Трудно указать точно оптимальные дозы препарата, поскольку эффективность применения разных доз изучалась в группах больных с разными характеристиками. Кроме того, в ходе выполнения РКИ, включавшего 36 больных, в группах приема лабеталола по 100, 200 или 300 мг отмечалось статистически значимое снижение как САД, так и ДАД [120]. Обычно используют начальную дозу 200 мг; при необходимости повторный прием препарата допускается через каждые 3–4 ч.

Ввиду того что в России лабеталол не зарегистрирован, представляют интерес результаты РКИ примене-

ния акридиллола (карведилола) и капотена (каптоприла) у больных с неосложненным ГК [121]. В исследование были включены 43 больных (46,5% из них женщины; средний возраст  $58,2 \pm 4,1$  года). Исходный уровень САД и ДАД достигал  $185,9 \pm 4,9$  и  $113,9 \pm 2,7$  мм рт.ст. соответственно, ЧСС —  $82,4 \pm 2,7$  уд/мин. В обеих группах были сходными уменьшение выраженности клинических симптомов и переносимость препаратов. Через 45 мин после приема акридиллола и капотена САД статистически значимо снижалось на 11,1 и 10,9% соответственно ( $p=0,039$  и  $0,042$  соответственно), а ДАД на 14,9 и 17,9% соответственно ( $p=0,037$  и  $0,018$  соответственно). Максимальное снижение АД в группе акридиллола и группе каптоприла достигалось через 180 и 165 мин соответственно (САД снижалось на 23,5 и 23,3%; ДАД — на 26,9 и 29,1%;  $p < 0,0001$  во всех случаях). Скорость снижения АД была выше в группе приема каптоприла, но в группе акридиллола отмечалась большая продолжительность антигипертензивного действия препарата ( $372,6 \pm 19,3$  и  $245,1 \pm 13,7$  мин;  $p < 0,0001$ ). Таким образом, результаты этого небольшого исследования свидетельствовали о сходном гипотензивном эффекте каптоприла и акридиллола у больных с неосложненным ГК, но при большей продолжительности такого эффекта при применении акридиллола.

Клонидин — агонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов, относится к центральному симпатолитикам. После приема клонидин начинает действовать через 15–30 мин, вызывая максимальный гипотензивный эффект через 24 ч. При использовании стандартного режима терапии препарат принимают в насыщающей дозе 0,1–0,2 мг, с последующим приемом по 0,05–0,1 мг каждые 4 ч, пока не будет достигнут желаемый уровень АД. Допускается использование суммарной максимальной дозы 0,7 мг [122].

#### **Опасность применения короткодействующей формы нифедипина**

Выше приводились мнения о необоснованности применения короткодействующего антагониста кальция нифедипина для купирования ГК. После приема максимальный эффект препарата достигается уже через 10–15 мин. Такая форма нифедипина не одобрена Администрацией США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов для лечения АГ. Причем основные сомнения в обоснованности применения этого препарата возникли на основании сведений о небезопасности его использования для купирования неосложненных ГК. Имелись сообщения о том, что прием нифедипина в такой ситуации приводит к непрогнозируемому снижению АД, которое сопровождалось развитием инсульта, фибрилляцией желудочков и ИМ [33, 123–125]. Еще в 1995 г. специально созданная экспертная группа Национального института сердца, легких и крови, после рассмотрения данных о безопасности применения антагонистов кальция, пришла к выводу о том, что короткодействующий нифедипин должен использоваться при лечении АГ с большой осторожностью, если его применение вообще оправдано [126].

Результаты небольшого РКИ по сравнительной оценке сублингвального приема каптоприла по 25 мг

и нифедипина по 10 мг у больных с ГК свидетельствовали об очень высокой частоте развития побочных эффектов при применении нифедипина [127]. Так, при одинаковой антигипертензивной активности, побочные эффекты при использовании нифедипина отмечались у 68% больных, в то время как при применении каптоприла лишь в 7% случаев.

В ходе выполнения ретроспективного исследования изучали частоту чрезмерного и очень быстрого снижения АД (САД более чем на 50 мм рт.ст. и/или ДАД более чем на 30 мм рт.ст.) при пероральном или сублингвальном применении короткодействующего нифедипина у 103 больных (57 мужчин и 46 женщин; средний возраст 68 лет) с высоким уровнем АД (САД более 180 мм рт.ст. и/или ДАД более 110 мм рт.ст.) [128]. После применения нифедипина по 5–20 мг в течение 1 ч САД снижалось в среднем с  $200 \pm 15$  до  $153 \pm 23$  мм рт.ст., а ДАД с  $97 \pm 15$  до  $78 \pm 14$  мм рт.ст. Чрезмерное снижение АД в течение 1 ч после приема препарата регистрировалось у 43% больных. Причем у 5 больных отмечались тяжелые побочные эффекты (артериальная гипотония как в сочетании с ишемией миокарда, так и в ее отсутствие), при которых требовалось применение дополнительной терапии.

Кроме того, имеются данные о том, что использование нифедипина при выраженном повышении АД сопровождается уменьшением вариабельности ритма сердца, в то время как при применении каптоприла вариабельность ритма в такой ситуации увеличивается [129]. Результаты оценки индекса пульсации мозговых артерий с помощью транскраниальной доплерографии у больных с ГК свидетельствовали о снижении этого показателя до нормального уровня при сублингвальном использовании каптоприла и о патологическом увеличении его при сублингвальном применении нифедипина [130].

#### **Заключение**

У больных с осложненным гипертоническим кризом требуется немедленное снижение повышенного артериального давления для того, чтобы предупредить прогрессирование поражения органов-мишеней. Оптимальная тактика ведения таких больных заключается в госпитализации в отделение интенсивной терапии, где при необходимости применяют внутривенно те гипотензивные препараты, использование которых допускает тщательный подбор доз для достижения желаемого уровня артериального давления. В настоящее время в мире с этой целью применяют такие препараты, как лабеталол, нифедипин, эсмолол и фенолдапам. К сожалению, в России пока доступны не все препараты первого ряда для лечения осложненных гипертонических кризов. В то же время применение доступного в нашей стране нитропрусида натрия, хотя и относящегося к быстродействующим и мощным антигипертензивным средствам, может сопровождаться развитием существенных токсических эффектов, поэтому его целесообразно использовать только в определенных клинических ситуациях и в дозах, не превышающих 2 мкг/кг/мин.



В любом случае тактика лечения зависит от клинических проявлений гипертонического криза у конкретного больного. Следует также отметить, что такие препараты, как короткодействующий нифедипин и гидралазин, не следует применять для купирования гипертонического криза из-за возможных

побочных и/или токсических эффектов. При развитии неосложненных гипертонических кризов, как правило, можно достичь желаемого уровня артериального давления с помощью сублингвального применения каптоприла и/или приема стандартных антигипертензивных средств.

#### Сведения об авторах:

Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Гиляревский С.Р. - д.м.н., проф.

Кузьмина И.М. - к.м.н.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Cherney D., Straus S. Management of Patients With Hypertensive Urgencies and Emergencies. A Systematic Review of the Literature. *J Gen Intern Med* 2002;17:937–945.
- The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:154–183.
- Hebert C.J., Vidt D.G. Hypertensive crises. *Prim Care* 2008;35:475–487.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
- Vaidya C.K., Ouellette J.R. Hypertensive Urgency and Emergency. *Hospital Physician* 2007;3:43–50.
- Praxedes J.N., Santello J.L., Amodeo C. et al. Encontro Multicêntrico sobre Crises Hipertensivas — Relatório e Recomendações. *J Bras Nefrol* 2001; 23 (Supl 3):1–20.
- Editorial: Severe symptomless hypertension. *Lancet* 1989;02:1369.
- Ault M.J., Ellrodt A.G. Pathophysiological events leading to the end-organ effects of acute hypertension. *Am J Emerg Med* 1985;3:10–15.
- Wallach R., Karp R.B., Reves J.G. et al. Pathogenesis of paroxysmal hypertension developing during and after coronary bypass surgery: a study of hemodynamic and humoral factors. *Am J Cardiol* 1980;46:559–565.
- Funakoshi Y., Ichiki T., Ito K. et al. Induction of interleukin-6 expression by angiotensin II in rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1999;34:118–125
- Han Y., Runge M.S., Brasier A.R. Angiotensin II induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-kappa B transcription factors. *Circ Res* 1999; 84:695–703.
- Zampaglione B., Pascale C., Marchisio M. et al. Hypertensive urgencies and emergencies: prevalence and clinical presentation. *Hypertension* 1996;27:144–147.
- Marik P.E., Varon J. Hypertensive Crises. Challenges and Management. *Chest* 2007;131:1949–1962.
- Khan I.A., Nair C.K. Clinical, diagnostic, and management perspectives of aortic dissection. *Chest* 2002;122:311–328.
- Estrera A.L., Miller C.C. III, Safi H.J. et al. Outcomes of medical management of acute type B aortic dissection. *Circulation* 2006;114:1384–1389.
- Rosei E.A., Trust P.M., Brown J.J. Intravenous labetalol in severe hypertension. *Lancet* 1975;2:1093–1094.
- Захаревич О.А., Леонова М.В., Шишкина Т.И., Белоусов Ю.Б. Применение нового отечественного  $\alpha, \beta$ -адреноблокатора проксодолола для купирования гипертонических кризов. *Клин фармакол и тер* 1999;1:95–96.
- Cohn J.N., Franciosa J.A., Francis G.S. et al. Effect of short-term infusion of sodium nitroprusside on mortality rate in acute myocardial infarction complicated by left ventricular failure: results of a Veterans Administration cooperativestudy. *N Engl J Med* 1982;306:1129–1135.
- Friederich J.A., Butterworth J.F. Sodium nitroprusside: twenty years and counting. *Anesth Analg* 1995;81:152–162.
- Pasch T., Schulz V., Hoppenshauser G. Nitroprusside-induced formation of cyanide and its detoxication with thiosulphate during deliberate cyanidation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983;5:77–85.
- Robin E.D., McCauley R. Nitroprusside-related cyanide poisoning: time (long past due. for urgent, effective interventions. *Chest* 1992;102:1842–1845.
- Hall V.A., Guest J.M. Sodium nitroprusside-induced cyanide intoxication and prevention with sodium thiosulphate prophylaxis. *Am J Crit Care* 1992;2:19–27.
- Rodriguez G., Varon J. Clevidipine: a unique agent for the critical care practitioner. *Crit Care Shock* 2006;9:9–15.
- Bailey J.M., Lu W., Levy J.H. et al. Clevidipine in adult cardiac surgical patients: a dose-finding study. *Anesthesiol* 2002;96:1086–1094.
- Varon J., Peacock W., Garrison N. et al. Prolonged infusion of clevidipine results in safe and predictable blood pressure control in patients with acute severe hypertension. *Chest* 2007;132(4 [suppl]):477S.
- Ericsson H., Tholander B., Regårdh C.G. In vitro hydrolysis rate and protein binding of clevidipine, a new ultrashortacting calcium antagonist metabolised by esterases, in different animal species and man. *Eur J Pharmaceut Sci* 1999;8:29–37.
- US Department of Health and Human Services. Bethesda, Md: National Institutes of Health. NIH Publication No. 04-5230. August 2004.
- The Medicines Company. The Medicines Company's Cleviprex receives FDA approval [press release]. August 4, 2008. Available at: <http://www.themedicinescompany.com>.
- Powroznik A.V., Vuylsteke A., Naughton C. et al. Comparison of clevidipine with sodium nitroprusside in the control of blood pressure after coronary artery surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20:697–703.

30. Kieker-Jensen N., Jolin-Mellgard A., Nordlander M. et al. Coronary and systemic hemodynamic effects of clevidipine, an ultra-short-acting calcium antagonist, for treatment of hypertension after coronary artery surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:186—193.
31. van Harten J., Burggraaf K., Danhof M. et al. Negligible sublingual absorption of nifedipine. *Lancet* 1987;2:1363—1365.
32. Huysmans F.T., Sluiter H.E., Thien T.A. et al. Acute treatment of hypertensive crisis with nifedipine. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:725—727.
33. Grossman E., Messerli F.H., Grodzicki T., Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276:1328—1331.
34. Levy J.H. Treatment of perioperative hypertension. *Anesthesiol Clin North Am* 1999;17:569—570.
35. Bussmann W.D., Kenedi P., von Mengden H.J. et al. Comparison of nitroglycerin with nifedipine in patients with hypertensive crisis or severe hypertension. *Clin Investig* 1992;70:1085—1088.
36. Schroeder H.A. Effects on hypertension of sulfhydryl and hydrazine compounds. *J Clin Invest* 1951;30:672—673.
37. Shepherd A.M., Ludden T.M., McNay J.L. et al. Hydralazine kinetics after single and repeated oral doses. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:804—811.
38. O'Malley K., Segal J.L., Israili Z.H. et al. Duration of hydralazine action in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:581—586.
39. Ludden T.M., Shepherd A.M., McNay J.L. et al. Hydralazine kinetics in hypertensive patients after intravenous administration. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28:736—742.
40. Qureshi A.I., Ezzeddine M.A., Nascar A. et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,708 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 2006;25:32—38.
41. Hagan P.G., Nienaber C.A., Isselbacher E.M. et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 2000;283:897—903.
42. Gheorghide M., Abraham W.T., Albert N.M. et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006;296:2217—2226.
43. Brogan G.X., Peterson E.D., Mulgund J. et al. Treatment disparities in the care of patients with and without diabetes presenting with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Diabetes Care* 2006;29:9—14.
44. Kouchoukos N.T., Dougenis D. Surgery of the thoracic aorta. *N Engl J Med* 1997;336:1876—1888.
45. O'Connor B., Luntley J.B. Acute dissection of the thoracic aorta: esmolol is safer than and as effective as labetalol [letter]. *BMJ* 1995; 310:875.
46. Hoshino T., Ohmae M., Sakai A. Spontaneous resolution of a dissection of the descending aorta after medical treatment with a beta-blocker and a calcium antagonist. *Br Heart J* 1987;58:82—84.
47. Iguchi A., Tabayashi K. Outcome of medically treated Stanford type B aortic dissection. *Jpn Circ J* 1998;62:102—105.
48. Pitt M.P., Bonser R.S. The natural history of thoracic aortic aneurysm disease: an overview. *J Card Surg* 1997;12:270—278.
49. Borst H.G., Laas J. Surgical treatment of thoracic aortic aneurysms. *Adv Card Surg* 1993;4:47—87.
50. Chen K., Varon J., Wenker O.C. et al. Acute thoracic aortic dissection: the basics. *J Emerg Med* 1997;15:859—867.
51. Elliott W.J. Systemic hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2007;32:201—259.
52. Wahlgren N.G., MacMahon D.G., De Keyser J. et al. The Intravenous Nimodipine West European Trial (INWEST) of nimodipine in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 1994;4:204—210.
53. Ahmed N., Nasman P., Wahlgren N.G. Effect of intravenous nimodipine on blood pressure and outcome after acute stroke. *Stroke* 2000;31:1250—1255.
54. Brott T., Broderick J., Kothari R. et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1—5.
55. Davis S.M., Broderick J., Hennerici M. et al.; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66:1175—1181.
56. Ohwaki K., Yano E., Nagashima H. et al. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004;35:1364—1367.
57. Ohwaki K., Yano E., Nagashima H. et al. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. *Stroke* 2004;35:1364—1367.
58. Zazulia A.R., Diringer M.N., Videen T.O. et al. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:804—810.
59. Qureshi A.I. Acute blood pressure management — the North American perspective. Update on cerebral hemorrhage trials session. Presented at the International Stroke Conference; New Orleans; February 20, 2008. Available at: [www.scienceondemand.org/stroke2008/sessions/player.html?sid=08020172.758](http://www.scienceondemand.org/stroke2008/sessions/player.html?sid=08020172.758). Accessed July 4, 2008.
60. Aiyagari V., Gorelick P.B. Management of Blood Pressure for Acute and Recurrent Stroke. *Stroke* 2009;40:2251—2256.
61. Broderick J., Connolly S., Feldmann E. et al. American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007;38:2001—2023.
62. Anderson C.S., Huang Y., Wang J.G. et al., INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008;7:391—399.
63. Powers W.J., Zazulia A.R., Videen T.O. et al. Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001;57:18—24.
64. Kuwata N., Kuroda K., Funayama M. et al. Dysautoregulation in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. A SPECT study. *Neurosurg Rev* 1995;18:237—245.
65. European Stroke Initiative Writing Committee, Writing Committee for the EUSI Executive Committee, Steiner T., Kaste M., Forsting M. et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage — part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee

- and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:294–316.
66. Boulanger J.M., Hill M.D. CHEP (Canadian Hypertension Educational Program). Hypertension and stroke: 2005 Canadian Hypertension Educational Program recommendations. *Can J Neurol Sci* 2005;32:403–408.
  67. Britton M., Carlsson A., de Faire U. Blood pressure course in patients with acute stroke and matched controls. *Stroke* 1986;17:861–864.
  68. Okumura K., Ohya Y., Maehara A. et al. Effects of blood pressure levels on case fatality after acute stroke. *J Hypertens* 2005;23:1217–1223.
  69. Leonardi-Bee J., Bath P.M., Phillips S.J., Sandercock P.A.; IST Collaborative Group. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002;33:1315–1320.
  70. Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD000039.
  71. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al.; Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003;34:1699–1703.
  72. Potter J.F., Robinson T.G., Ford G.A. et al. Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 2009;8:48–56.
  73. Adams H.P., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke. A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups. *Stroke* 2007;38:1655–1711.
  74. Fischberg G.M., Lozano E., Rajamani K. et al. Stroke precipitated by moderate blood pressure reduction. *J Emerg Med* 2000;19:339–346.
  75. Wityk R.J. Blood pressure augmentation in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2007;261:63–73.
  76. Lewin S. Continue or stop post-stroke antihypertensives study (COSSACS). Principal Investigators: Professor T.G. Robinson, Professor J.F. Potter. 2008. Available at: [www.le.ac.uk/cv/research/COSSACS/COSSACSHome.html](http://www.le.ac.uk/cv/research/COSSACS/COSSACSHome.html). Accessed July 4, 2008.
  77. Adams H.P., Jr, Adams R.J., Britt T. et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003;34:1056–1083.
  78. Semplicini A., Maresca A., Boscolo G. et al. Hypertension in acute ischemic stroke: a compensatory mechanism or an additional damaging factor? *Arch Intern Med* 2003;163:211–216.
  79. Adams H., Adams R., Del Z.G. et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update; a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2005;36:916–923.
  80. NINDS rtPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581–1587.
  81. Koonin L.M., MacKay A.P., Berg C.J. et al. Pregnancy-related mortality surveillance—United States, 1987–1990. *Morb Mortal Wkly Rep* 1997; CDC Surveillance Summaries 46:17–36.
  82. Sibai B.M. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105:402–410.
  83. Belfort M.A., Anthony J., Saade G.R. et al. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 2003;348:304–311.
  84. Lucas M.J., Leveno K.J., Cunningham F.G. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med* 1995;333:201–205.
  85. Euser A.G., Cipolla M.J. Magnesium Sulfate for the Treatment of Eclampsia: A Brief Review. *Stroke* 2009;40:1169–1175.
  86. Sibai B.M., Gonzalez A.R., Mabie W.C. et al. A comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1987;70:323–327.
  87. von Dadelszen P., Ornstein M.P., Bull S.B. et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:87–92.
  88. Gifford R.W., August P.A., Cunningham G. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1–22.
  89. Sibai B.M. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981–991.
  90. Martin J.N. Jr, Thigpen B.D., Moore R.C. et al. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005;105:246–254.
  91. Cunningham F.G. Severe preeclampsia and eclampsia: systolic hypertension is also important. *Obstet Gynecol* 2005;105:237–238.
  92. Hellman L.M., Pritchard J.A. *Williams obstetrics*, 14th ed. New York, NY: Appleton-Century-Crofts, 1971.
  93. Magee L.A., Cham C., Waterman E.J. et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;327:955–960.
  94. Pickles C.J., Broughton P.F., Symonds E.M. A randomised placebo controlled trial of labetalol in the treatment of mild to moderate pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:964–968.
  95. Pickles C.J., Symonds E.M., Pipkin F.B. The fetal outcome in a randomized double-blind controlled trial of labetalol versus placebo in pregnancy-induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:38–43.
  96. Mabie W.C., Gonzalez A.R., Sibai B.M. et al. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987;70:328–333.
  97. Jannet D., Carbonne B., Sebban E. et al. Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy: a randomized comparative trial. *Obstet Gynecol* 1994;84:354–359.
  98. Carbonne B., Jannet D., Touboul C. et al. Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:908–914.
  99. Hanff L.M., Vulto A.G., Bartels P.A. et al. Intravenous use of the calcium-channel blocker nicardipine as second-line treatment in severe, early-onset pre-eclamptic patients. *J Hypertension* 2005;23:2319–2326.
  100. Elatrous S., Nouria S., Ouanes B.L. et al. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nicardipine and labetalol. *Intensive Care Med* 2002;28:1281–1286.

101. Lange R.A., Cigarroa R.G., Flores E.D. et al. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by  $\beta$ -adrenergic blockade. *Ann Intern Med* 1990;112:897–903.
102. Pitts W.R., Lange R.A., Cigarroa J.E. et al. Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction: pathophysiology, recognition, and management. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;40:65–76.
103. Hollander J.E. The management of cocaine-associated myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:1267–1272.
104. Haas C.E., LeBlanc J.M., Haas C.E. et al. Acute postoperative hypertension: a review of therapeutic options. *Am J Health System Pharm* 2004;61:1661–1673.
105. Cheung A.T. Exploring an optimum intra/postoperative management strategy for acute hypertension in the cardiac surgery patient. *J Card Surg* 2006;21(suppl 1):S8–S14.
106. Weant K.A., Flynn J.D., Smith K.M. Postoperative hypertension. *Orthopedics* 2004;27:1159–1161.
107. Kwak Y.L., Oh Y.J., Bang S.O. et al. Comparison of the effects of nicardipine and sodium nitroprusside for control of increased blood pressure after coronary artery bypass graft surgery. *J Int Med Res* 2004;32:342–350.
108. Halpern N.A., Sladen R.N., Goldberg J.S. et al. Nicardipine infusion for postoperative hypertension after surgery of the head and neck. *Crit Care Med* 1990;18:950–955.
109. Halpern N.A., Alicea M., Krakoff L.R. et al. Postoperative hypertension: a prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind trial, with intravenous nicardipine hydrochloride. *Angiology* 1990;41:992–1004.
110. Halpern N.A., Goldberg M., Neely C. et al. Postoperative hypertension: a multicenter, prospective, randomized comparison between intravenous nicardipine and sodium nitroprusside. *Crit Care Med* 1992;20:1637–1643.
111. Wiest D. Esmolol: a review of its therapeutic efficacy and pharmacokinetic characteristics. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:190–202.
112. Castro del Castillo A., Rodriguez M., Gonzalez E. et al. Dose-response effect of sublingual captopril in hypertensive crises. *J Clin Pharmacol* 1988;28:667–670.
113. al-Furaih T.A., McElnay J.C., Elborn J.S. et al. Sublingual captopril — a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:393–398.
114. van Zonenoort H.A., Bussink M., Menheere P.P. et al. The effect of sublingual captopril versus intravenous enalaprilat on angiotensin II plasma levels. *Pharm World Sci* 2006;28:131–134.
115. Kazerani H., Hajimoradi B., Amini A. et al. Clinical efficacy of sublingual captopril in the treatment of hypertensive urgency. *Singapore Med J* 2009;50:400–402.
116. Pose Reino A., González-Juanatey J.R. et al. Sublingual enalapril in hypertensive crisis. A preliminary study. *An Med Intern* 1989;6:421–423.
117. Gökel Y., Satar S., Paydaş S. A Comparison of the Effectiveness of Sublingual Losartan, Sublingual Captopril and Sublingual Nifedipine in Hypertensive Urgency. *Turk J Med Sci* 1999;29:655–660.
118. Gökel Y., Paydaş S., Kuvandik G., Alparlan N. Sublingual Valsartan in Hypertensive Urgency. *Turk J Med Sci* 2001;31:565–567.
119. Habib G.B., Dunbar L.M., Rodrigues R. et al. Evaluation of the efficacy and safety of oral nicardipine in the treatment of urgent hypertension: a multicenter, randomized double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Am Heart J* 1995;129:917–923.
120. Gonzalez E.R., Peterson M.A., Racht E.M. et al. Dose response evaluation of oral labetalol in patients presenting to the emergency department with accelerated hypertension. *Ann Emerg Med* 1991;20:333–338.
121. Терещенко С.И., Джагани Н.А., Морозова М.Н. Сравнительная эффективность карведилола и капотена при лечении неосложненного гипертонического криза. *Тер арх* 2006;8:26–30.
122. Houston M.C. Treatment of hypertensive emergencies and urgencies with oral clonidine loading and titration. A review. *Arch Intern Med* 1986;146:586–589.
123. Rehman F., Mansoor G.A., White W.B. “Inappropriate” physician habits in prescribing oral nifedipine capsules in hospitalized patients. *Am J Hypertens* 1996;9(10 Pt 1):1035–1039.
124. Peters F.P., de Zwaan C., Kho L. et al. Prolonged QT interval and ventricular fibrillation after treatment with sublingual nifedipine for malignant hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:2665–2666.
125. Shettigar U., Loungani R. Adverse effects of sublingual nifedipine in acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1989;17:196–197.
126. National Heart, Lung, and Blood Institute. New analyses regarding the safety of calcium-channel blockers: a statement for health professional from the National Heart, Lung, and Blood Institute. Bethesda (MD): U.S. Dept. of Health and Human Services; 1995.
127. Gemici K., Karakoc Y., Ersoy A. et al. A Comparison of Safety and Efficacy of Sublingual Captopril with Sublingual Nifedipine in Hypertensive Crisis. *Int J Angiol* 1999;8:147–149.
128. O’Meara J.G., Wilson D.J. Sublingual and Oral Nifedipine for the Treatment of Severe Hypertension: Blood, Pressure Reduction and Clinical Outcomes. [Abstracts Of The Council For High Blood Pressure Research 51st Annual Fall Conference And Scientific Sessions: Poster Presentations] *Hypertension* 1997;30:p 488.
129. Wolk R., Kulakowski P., Ceremuzynski L. Nifedipine and captopril exert divergent effects on heart rate variability in patients with acute episodes of hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:327–332.
130. Gemici K., Baran I., Bakar M. et al. Evaluation of the effect of the sublingually administered nifedipine and captopril via transcranial doppler ultrasonography during hypertensive crisis. *Blood Press* 2003;12:46–48.