

УДК 616.12-008.331.1:616.831-005.1-08:615.225

КОВАЛЬ Е.А.¹, МИХАЙЛИЧЕНКО Д.С.¹, ПАВЛЕНКО А.Н.², ПЕШЕХОНОВА О.Н.²,
ФИЛИПЕНКО О.Б.², АДАМСКИЙ В.С.², РОМАНЕНКО С.В.¹, СКАКУН А.И.²

¹Государственный институт «Днепропетровская медицинская академия»

²Коммунальное учреждение «Днепропетровское клиническое объединение скорой медицинской помощи» Днепропетровского областного совета

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ УРАПИДИЛА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКИМИ КРИЗАМИ, ОСЛОЖНЕННЫМИ ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Резюме. Целью исследования являлось изучение эффективности и безопасности дополнительного лечения урапидилом (Эбрантил) у пациентов с гипертоническими кризами, осложненными острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) различного генеза, в условиях стационара, а также его сравнение со стандартным антигипертензивным лечением. Мы оценивали систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление и частоту сердечных сокращений и у 11 пациентов, леченных урапидилом, и у 11 пациентов контрольной группы, леченных другими антигипертензивными препаратами. Мы использовали урапидил в дозе от 25 до 100 мг в зависимости от формы ОНМК и стадии артериальной гипертензии. **Выводы.** Урапидил (Эбрантил) эффективен и безопасен при лечении гипертонических кризов, осложненных ОНМК, в условиях стационара. Лечение урапидилом было более эффективным, чем стандартное лечение.

Ключевые слова: инсульт, гипертензивный криз, урапидил.

Ежегодно в нашей стране около 100–110 тыс. лиц впервые переносят мозговой инсульт (МИ), практически в трети случаев он происходит у людей трудоспособного возраста. Показатель заболеваемости МИ в стране составляет от 260 до 280 на 100 тыс. населения. Более 50 % людей, перенесших инсульт, умирает на протяжении первого года после болезни [3]. Несмотря на то, что смертность от МИ в Украине уже в течение 5 лет имеет тенденцию к стабилизации и даже к некоторому снижению, по сравнению с развитыми странами мира этот показатель в нашей стране остается в 2–3 раза выше. Ежегодно около 18 тыс. украинцев становятся инвалидами вследствие МИ [3].

Гипертензивный криз (ГК) — одна из наиболее частых причин развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Между патологическим процессом, создающим условия для ОНМК, и мозговой катастрофой всегда происходит событие, которое декомпенсирует гемодинамические и гемостатические резервы. В патогенезе ОНМК существует одна общая закономерность: инсульт развивается внезапно на фоне длительного существования патологических процессов. Беспричинных инсультов не бывает. Непосредственной причиной инсульта всегда является гемодинамический криз — острое нарушение системной или регионарной гемодинамики, приводящее к повреждению органов-мишеней. Криз отличается от обострения болезни скоротечностью событий и декомпенсацией кровообращения на уровне центральной, региональной гемодинамики и микроциркуля-

ции и всегда требует оказания неотложной помощи. Постоянно эффективная антигипертензивная терапия способна снизить частоту ОНМК (особенно геморрагического генеза) на 28–30 %, антикоагулянты и дезагреганты частоту ишемических ОНМК на 30–60 %, реконструктивные операции при стенозировании брахиоцефальных артерий — на 12–35 % [3, 6].

Осложненный гипертензивный криз — это состояние, которое всегда несет угрозу для жизни больного, требует неотложной помощи и четко определенной тактики лечения. Под ГК понимают острое значительное внезапное повышение АД более чем на 30 % от исходного уровня, которое приводит к появлению вторичной клинической симптоматики нарушения функций жизненно важных органов или нейровегетативных нарушений [4]. ГК, осложненные острым нарушением мозгового кровообращения, относятся к экстренным состояниям (emergency), требующим проведения лечебных мероприятий по жизненным показаниям и снижения АД в сроки от нескольких минут до одного часа. Для экстренного купирования ГК применяется, как правило, внутривенное введение мощных гипотензивных препаратов с переходом в дальнейшем на постоянный прием пероральной комбинированной антигипертензивной терапии.

Современные международные и новые украинские руководства по лечению больных с ГК, осложненными ОНМК, включают урапидил, лабеталол, клевидипин, никардипин и не рекомендуют нитропруссид натрия и гидралазин [2, 10].

Идеальный препарат для лечения осложненного ГК должен вводиться внутривенно, иметь быстрое начало и прекращение действия, легко титроваться, иметь подтвержденную эффективность и безопасность. Одним из новых (для Украины) препаратов для лечения осложненного ГК, отвечающих подобным требованиям, является урапидил. В информационном письме Европейского общества по изучению артериальной гипертензии (Update on Hypertension Management. — 2006. — 7, № 28) урапидил был внесен в перечень препаратов, рекомендованных для парентерального применения при ГК [8, 11]. В таких европейских странах, как Австрия, Германия, Франция, урапидил рекомендован для применения при экстренных состояниях и при гипертензии у беременных.

Урапидил — антигипертензивный препарат с двойным механизмом действия. Его центральный компонент заключается в агонизме мозговых 5HT_{1A} серотониновых рецепторов. Этот агонистический эффект урапидила на 5HT_{1A}-рецепторы приводит к снижению импульсной активности серотонинергических нейронов, что ингибирует их возбуждающие импульсы, активирующие симпатические нейроны. Подобная ингибция целостно снижает активность симпатической нервной системы на уровне рецепторов. Помимо снижения периферического сопротивления сосудов, общее снижение симпатического тонуса подавляет развитие рефлекторной тахикардии, часто сопровождающей вазодилатационную терапию. Не менее ценным в общей эффективности препарата является его периферическое действие — блокада α 1-адренорецепторов периферических сосудов с прямой вазодилатацией и улучшением микроциркуляции. Таким образом, вследствие уникальной комбинации центрального и периферического механизмов действия урапидил уменьшает преднагрузку (снижает давление в легочных капиллярах и легочной артерии) и постнагрузку (снижает общее периферическое сопротивление сосудов) на миокард. Урапидил снижает общее сопротивление в сосудах почек и улучшает кровообращение в почках, не повышая внутричерепное давление. Урапидил проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры [7, 12]. Как показали исследования, урапидил способен снижать агрегационную активность тромбоцитов, вызванную катехоламинами, что является очень важным в терапии ишемических инсультов. Внутривенное введение урапидила приводит к развитию быстрого антигипертензивного эффекта (в течение 2 мин). Наряду с быстрым началом препарат обладает большой продолжительностью действия — до 9 ч. Этого времени достаточно, чтобы купировать ГК [18, 21].

Эффективность применения урапидила при геморрагическом инсульте была убедительно доказана в международном исследовании INTERACT [16]. Его целью было изучение влияния антигипертензивной терапии на объемы гематомы и перифокального отека в первые 72 ч после острого внутримозгового кровоизлияния (ОВМК). В исследование включили 404 пациентов (средний возраст 62 года, 65 % мужчин) с под-

твержденным данными компьютерной томографии ОВМК и повышенным систолическим артериальным давлением (АД) (до 220 мм рт.ст.), у которых антигипертензивная терапия могла быть начата не позже 6 ч после события. Пациентов рандомизировали для получения стандартной (целевое систолическое АД 180 мм рт.ст.) или интенсивной (целевое систолическое АД 140 мм рт.ст.) антигипертензивной терапии с помощью препаратов, вводимых внутривенно. Основными препаратами, которые использовались для интенсивной терапии, были урапидил и фуросемид. Компьютерную томографию проводили при поступлении, затем повторно через 24 и 72 ч. Конечными точками эффективности были изменения объема гематомы и перифокального отека через 24 и 72 ч.

По сравнению с группой стандартного лечения в группе интенсивной терапии среднее систолическое АД было на 12,3 мм рт.ст. ниже ($p < 0,0001$) в первые сутки после рандомизации. Объем гематомы через 24 и 72 ч уменьшился с 13,3 до 11,9 мл в группе интенсивной терапии по сравнению с 15,3 и 13,4 мл в группе стандартного лечения. Абсолютное различие в этих временных точках составило $-3,2$ и $-2,8$ мл соответственно ($p < 0,004$ для обоих показателей). По объему перифокального отека группы достоверно не различались.

Таким образом, раннее интенсивное снижение АД замедлило увеличение гематомы и способствовало ее разрешению на протяжении первых 72 ч после развития острого внутримозгового кровоизлияния и при этом не оказало существенного влияния на перифокальный отек, что ускорило регресс неврологической симптоматики и снизило уровень летальности [10]. Несмотря на позитивные предпосылки использования урапидила для лечения ГК, осложненных ОНМК, исходя из его механизма действия, интенсивности, скорости и длительности удержания гипотензивного эффекта, наличия позитивных результатов клинических исследований, опыт применения препарата в Украине пока ограничен и отсутствует информация о госпитальных исходах пациентов, получивших при поступлении терапию с включением урапидила.

Цель исследования: оценить сравнительную эффективность и безопасность применения урапидила в комплексной антигипертензивной терапии у пациентов с гипертензивными кризами, осложненными острым нарушением мозгового кровообращения, от момента поступления больного в отделение интенсивной терапии до момента выписки больного из стационара.

Материал и методы

Исследование проводили на базе отделения интенсивной терапии, неврологического отделения для лечения больных ОНМК КОСМП г. Днепропетровска. В исследование по типу «случай — контроль» были включены 22 пациента с ГК, осложненными ОНМК. Каждому пациенту из группы урапидила соответствовал пациент, получивший только базис-

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных при поступлении

Клинический признак	Урапидил	Контроль
Количество и пол пациентов	11 (8 женщин и 3 мужчины)	11 (8 женщин и 3 мужчины)
Средний возраст (лет)	65 ± 6	67 ± 5
Средний уровень АД сист. (мм рт.ст.)	210 ± 22 (180–240)	215 ± 14 (230–170)
Средний уровень АД диаст. (мм рт.ст.)	115 ± 15 (110–140)	115 ± 23 (90–150)
Сахарный диабет 2-го типа	2	3
Длительность АГ (лет)	7,0 ± 3,5	6,8 ± 2,3
ИБС, ОИМ в анамнезе	2	2
Мерцательная аритмия в анамнезе	2	2
Средний уровень креатинина, мкмоль/л	104,05 ± 20,30 (81–145)	112,6 ± 23,0 (84–162)
Среднее значение скорости клубочковой фильтрации, мл/мин	88,2 ± 12,0 (55–150)	90,5 ± 18 (70–145)

Примечание: в скобках указан размах колебаний.

ную антигипертензивную терапию, сопоставимый по всем значимым клиническим характеристикам. Учитывались пол, возраст, исходный уровень АД, вид ОНМК и локализации нарушений мозгового кровообращения, степень нарушения сознания, неврологический статус (совместно с неврологом). Также анализировались и учитывались при подборе пар «случай — контроль» наличие/отсутствие, длительность гипертензии в анамнезе, наличие сахарного диабета, болезней почек и хронической почечной недостаточности.

В стационаре 3 пациентам был поставлен диагноз «геморрагический инсульт», 6 пациентам — «ишемический инсульт», 2 — «повторный ишемический инсульт». В зависимости от полученной антигипертензивной терапии все больные были поделены на две группы. Первую группу составили 11 пациентов (8 женщин и 3 мужчины), которые наряду с базисной антигипертензивной терапией получили урапидил, у 11 пациентов сопоставимой контрольной группы применялась только стандартная терапия. Всем больным измеряли артериальное давление, регистрировали ЭКГ, исключали сопутствующий ОКС. Наличие или отсутствие внутричерепного кровоизлияния, зону инфаркта определяли с помощью КТ-визуализации (областная клиническая больница им. Мечникова, Днепропетровск) на догоспитальном этапе. Для оценки антигипертензивной терапии измеряли уровень снижения АД — систолического, диастолического и среднего динамического, динамику ЧСС до введения препаратов на госпитальном этапе (урапидила и стандартной терапии) и через 20, 30, 60 минут после.

Статистическая обработка данных. Результаты приведены в виде среднего значения ± стандартное отклонение (s.d.) и в виде диапазона; для сравнения показателей АД до введения препарата(ов) и после использовался критерий Вилкоксона. Для определения времени достижения целевых цифр АД использовали t-тест Стьюдента. Изучение влияния различных гипотензивных препаратов на достижение целевого АД проводилось с помощью анализа значений χ^2 и регрессионного анализа *Сох*. Статистически достоверным считалось значение критерия $p < 0,05$.

Среди больных с ишемическим инсультом, как в группе урапидила, так и в контрольной группе, у 7 больных по данным КТ-визуализации инсульт был локализован в бассейне кровоснабжения сонных артерий (основной ствол средней мозговой артерии, внутренняя сонная артерия, передняя мозговая артерия), у 1 больного инсульт локализовался в вертебробазилярном бассейне, 3 больным был поставлен диагноз «геморрагический инсульт». У больных наблюдалась типичная неврологическая симптоматика: гемиплегия на противоположной инсульту стороне, положительный симптом Бабинского, моторная афазия, сенсорная афазия, бульбарный синдром, менингеальные симптомы, парез VII–XII ЧМН по центральному типу, асимметрия лица, нарушение мочеиспускания и дефекации (табл. 8). Степень нарушения сознания при поступлении отображена в табл. 2.

В качестве стандартной терапии при ГК в рутинной практике применялись $MgSO_4$ (на догоспитальном этапе), петлевые диуретики (фуросемид, торасемид), блокаторы кальциевых каналов (нимодипин, верапамил, амлодипин), на госпитальном этапе — бета-блокаторы (метопролола тартрат в/в, бисопролол), модуляторы РААС. Помимо антигипертензивной терапии все больные получали рекомендованные нейропротекторы, антиагреганты, статины.

Урапидил вводили внутривенно болюсом, начальная доза — 25 мг. Для поддержания АД на достигнутом уровне препарат вводили путем длительной инфузии (4–6 ч) в дозе 100 мг.

Целевыми цифрами АД в зависимости от типа ОНМК, согласно современным рекомендациям [4], считалось снижение САД на 20 % и ДАД на 15 % от исходного уровня, но САД — не ниже 160/90 мм

Таблица 2. Степень нарушения сознания по шкале Глазго

Нарушение сознания	Количество пациентов	
	Урапидил	Контроль
Сознание ясное	3	3
Оглушение	3	3
Сопор	2	2
Кома I	3	3

рт.ст. при ишемическом инсульте. При геморрагическом инсульте, а также у больных с сопутствующим диагнозом ИБС, ИМ в анамнезе целевые цифры были ниже 160/90 мм рт.ст. (до 140/90 мм рт.ст., при непревышении процентов снижения АД, указанных ранее), что ассоциируется с наименьшей частотой ранних и отсроченных сердечно-сосудистых и неврологических осложнений и менее выраженным резидуальным неврологическим дефицитом [11]. В современных международных и отечественных рекомендациях указывается, что целью терапии должно быть умеренное снижение АД в течение дня, а не за минуты. Предпочтение отдается препаратам, исключаям срыв реакции ауторегуляции мозгового кровотока, а также легко титруемым [11].

Результаты и их обсуждение

Следует особо подчеркнуть, что до сих пор в рутинной практике в качестве антигипертензивной терапии на догоспитальном этапе наиболее активно использовался магния сульфат $MgSO_4$ — у 10 пациентов из группы урапидила и у 11 из контрольной группы. После введения препарата артериальное давление в течение 15 мин снижалось на 5–10 мм рт.ст., что является крайне недостаточным при экстренном состоянии.

Анализ динамики уровней артериального давления выявил, что в группе больных, которым применяли урапидил, наблюдалось более быстрое снижение систолического, диастолического и среднего гемодинамического артериального давления. Важно отметить, что снижение АД при введении урапидила не сопровождалось компенсаторной тахикардией. Более подробно динамика АД и ЧСС представлена в табл. 4, 5 и на рис. 1, 2.

Очень важной характеристикой тяжести состояния пациентов с ОНМК является уровень среднего гемодинамического давления ($СрГ\ АД = ДАД + 1/3$ пульсового давления), поскольку в сравнении с систолическим и диастолическим АД $СрГ\ АД$ обладает наименьшей вариабельностью. Доказано, что уровень пульсового давления показывает риск развития сердечно-сосудистых катастроф, а повышение $СрГ\ АД$ указывает на вероятность развития мозговых катастроф. Целевые цифры $СрГ\ АД$ при ОНМК, согласно рекомендациям, составляют 120–130 мм рт.ст. [23].

Легко видеть, что целевых уровней $СрГ\ АД$ удалось в течение часа от начала лечения достигнуть в обеих группах, однако в группе урапидила целевой уровень устанавливался уже через 20 мин введения препарата и сохранялся достоверно более низким,

Таблица 3. Рутинная антигипертензивная терапия на догоспитальном* и госпитальном этапах

Препарат	Способ введения	Урапидил		Контроль	
		Количество пациентов	Среднесуточная доза, г	Количество пациентов	Среднесуточная доза, г
$MgSO_4^*$	в/в	11	2,5	8	2,5
Урапидил	в/в	12	0,075	–	–
Нимодипин	в/в	4	0,02	2	0,12
Верапамил	в/в	6	0,12	5	0,02
Фуросемид	в/в	10	0,04	9	0,04
Торасемид	per os	6	0,01	4	0,01
Бисопролол	per os	7	0,05	–	–
Метопролол	в/в, per os	–	–	7	0,05
Амлодипин	per os	2	0,01	5	0,01
Рамиприл	per os	9	0,005	10	0,005
Лозартан	per os	2	0,05	–	–

Таблица 4. Динамика АД в процессе купирования ГК у пациентов с ОНМК с использованием урапидила в составе комплексной терапии

Показатель	Базальное АД	20 мин	30 мин	60 мин	P
АД сист., мм рт.ст.	210 ± 22 (180–240)	185 ± 10 (180–150)	175 ± 15 (180–130)	160 ± 15 (170–140)	< 0,01
АД диаст., мм рт.ст.	115 ± 15 (110–140)	105 ± 9 (110–85)	95 ± 7 (100–85)	90 ± 7 (80–100)	< 0,05
ЧСС, уд. в мин	95 ± 11 (70–100)	88 ± 12 (77–95)	85 ± 6 (65–83)	78 ± 8 (60–85)	< 0,05

Таблица 5. Динамика АД в процессе купирования ГК у пациентов с ОНМК с использованием стандартной комплексной терапии

Показатель	Базальное АД	20 мин	30 мин	60 мин
АД сист., мм рт.ст.	210 ± 30 (160–230)	200 ± 14 (150–210)	185 ± 16 (140–195)	170 ± 12 (120–150)
АД диаст., мм рт.ст.	115 ± 23 (90–150)	110 ± 21 (90–120)	105 ± 12 (80–110)	95 ± 5 (80–95)
ЧСС, уд. в мин	95 ± 17 (60–110)	90 ± 12 (60–105)	88 ± 14 (63–106)	85 ± 16 (65–110)

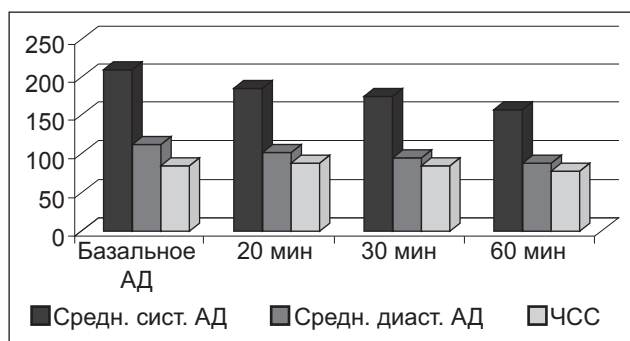


Рисунок 1. Динамика АД в процессе лечения у пациентов с ГК, осложненными ОНМК, которым дополнительно вводили урапидил

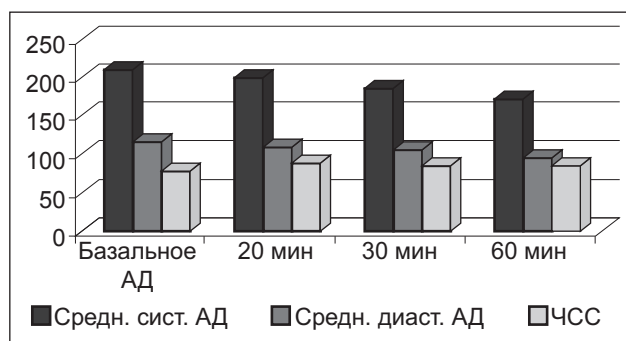


Рисунок 2. Динамика АД в процессе лечения у пациентов с ГК, осложненными ОНМК, которые получили стандартную терапию

Таблица 6. Значение среднего гемодинамического АД в процессе лечения ГК, осложненных ОНМК, в группе урапидила и контрольной группе

Показатель	Урапидил				Контроль			
	Базальное	20 мин	30 мин	60 мин	Базальное	20 мин	30 мин	60 мин
Среднее гемодинамическое АД (мм рт.ст.)	147 ± 15 (167–123)	132 ± 5 (145–112)	122 ± 9* (134–98)	113 ± 12* (127–90)	147 ± 21 (165–113)	140 ± 6 (142–105)	132 ± 8 (138–94)	123 ± 7 (132–87)

Примечание: * — различия достоверны по отношению к контрольной группе ($p < 0,05$).

чем до начала лечения, в течение часа наблюдения. В контрольной группе уровень СрГ АД к концу часа введения также не превышал целевых значений, однако снижение это происходило медленнее и было недостоверным в сравнении с группой урапидила.

Согласно результатам проведенного нами регрессионного анализа влияния отдельных антигипертензивных препаратов на достижение целевого АД у больных с ГК, только урапидил в нашем исследовании имел значительно большее и достоверное влияние ($p < 0,002$) на быстрое достижение и удержание целевых уровней АД в сравнении с другими препаратами, рутинно используемыми (табл. 3) для купирования ГК. Среди больных, которым не вводили урапидил, целевых цифр АД удалось достигнуть у 7 пациентов за такой же промежуток времени. Среднее время достижения целевых уровней АД в группе урапидила было короче (36 ± 12 мин) по сравнению с группой, которая получала только базисную терапию (58 ± 8 мин) ($p < 0,0001$).

Влияние ИАПФ, бета-блокаторов было еще менее значимым. Это не отрицает целесообразности применения оцененных классов базисных препаратов в комплексной терапии, однако указывает на возможную недостаточную эффективность отдельных формуляций и очевидную недостаточность используемых доз.

На высоте даже неосложненного ОНМК гипертонического криза часто развивается гипертоническая энцефалопатия той или иной степени как результат нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения, когда вследствие повышения среднего гемодинамического артериального давления развивается компенсаторная вазоконстрикция мозговых артериол, приводящая к гипоперфузии мозга. В клинической практике внутривенное введение урапидила больным с гипертоническим кризом наряду с улуч-

шением центральной гемодинамики оказывало нормализующее влияние на мозговое кровообращение: устранялся спазм артериоларных сосудов головного мозга, увеличивался венозный отток и повышалась исходно сниженная скорость мозгового кровотока, а также не ухудшался кровоток в зоне пенумбры [15]. Использование урапидила в неотложной терапии гипертонической энцефалопатии и острого нарушения мозгового кровообращения наряду с улучшением церебральной гемодинамики способствует нормализации неврологического статуса [18], что также было подтверждено клиническими исходами и динамикой неврологической симптоматики у пациентов нашего исследования.

Как видим, в группе урапидила отмечался более быстрый регресс неврологической симптоматики (оценивался совместно с неврологом) по сравнению

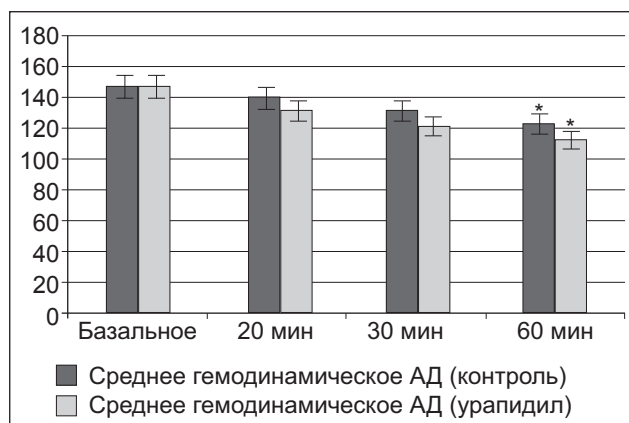


Рисунок 3. Сравнение динамики среднего гемодинамического АД в процессе лечения ГК, осложненных ОНМК, с использованием стандартной комплексной терапии и при использовании урапидила в составе комплексной терапии

Примечание: * — $p < 0,05$.

с контрольной группой. Аналогичные результаты ранее были получены и подтверждены и в других небольших исследованиях. В одном из них при сравнении урапидила и нифедипина было показано, что урапидил более эффективен в отношении снижения АД и уменьшения мозговых симптомов у пациентов с гипертоническим кризом и острым поражением органов-мишеней [20]. Очевидно, позитивное влияние урапидила на регресс неврологической симптоматики связано с отсутствием при его введении повышения внутричерепного давления и нарушения церебральной перфузии в отличие, например, от нитропруссид натрия [22]. В экспериментах с развитием острого нарушения мозгового кровообращения внутривенное введение урапидила способствовало уменьшению зоны некроза [20]. Поэтому совершенно очевиден и подтверждается данными нашего исследования тот факт, что внутривенное введение урапидила является одним из основных методов, рекомендуемых европейскими руководствами для снижения артериального давления при острых инсультах [11].

Случаи гипотензии и повторного повышения АД в группе урапидила наблюдались реже по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о более эффективном удержании АД при применении урапидила. В каждой группе пациентов наблюдалось два

летальных случая — у пациентов с геморрагическим инсультом; непосредственная причина смерти — отек и набухание головного мозга.

Полученные нами результаты указывают, что внутривенное введение урапидила связано с большей эффективностью и безопасностью, быстротой снижения АД и частотой достижения его целевых уровней по сравнению с другими антигипертензивными средствами, рутинно применяемыми в практике неотложной терапии ГК. Аналогичные результаты получены и в других исследованиях. Так, в рамках сравнительного исследования эффективности урапидила и ИАПФ [13] сопоставлялась эффективность внутривенного введения урапидила в дозе 25 мг ($n = 48$) и внутривенного введения эналаприлата в дозе 5 мг ($n = 43$), сублингвального приема капсул нифедипина в дозе 10 мг ($n = 47$) и сублингвального распыления двух доз спрея нифедипина по 5 мг ($n = 30$). Все пациенты были госпитализированы в отделение неотложной терапии с ГК без острого повреждения органов-мишеней (САД > 210 мм рт.ст. и/или ДАД > 110 мм рт.ст.) или с ГК и наличием острого повреждения органов-мишеней (ДАД > 100 мм рт.ст. и признаки острого повреждения органов-мишеней) [13]. Самая высокая чувствительность к лечению (96 %) была зафиксирована при внутривенном введении урапидила. При введении энала-

Таблица 7. Влияние различных рутинно используемых антигипертензивных препаратов на достижение целевого АД (регрессионный анализ Cox)

Препараты	ОР	95% ДИ		p
Урапидил	8,5	1,3	11,7	0,002
Диуретики	1,27	0,6	2,7	0,7
MgSO ₄	0,95	0,5	1,8	0,7
АК	1,0	0,45	2,2	0,1

Таблица 8. Динамика регресса неврологической симптоматики у пациентов с ГК, осложненными ОНМК

Симптоматика	Урапидил		Контроль	
	При поступлении	При выписке из стационара	При поступлении	При выписке из стационара
Гемиплегия	11	6	11	8
Положительный симптом Бабинского	11	6	11	8
Моторная афазия	7	5	7	5
Сенсорная афазия	8	3	7	5
Бульбарный синдром	2	–	1	–
Менингеальные симптомы	2	–	1	–
Парез VII–XII ЧМН по центральному типу	9	4	9	6
Нарушение мочеиспускания и дефекации	4	–	5	–

Таблица 9. Клинические исходы больных с ГК, осложненными ОНМК, за период пребывания в стационаре

Осложнения	Урапидил		Контроль	
	Количество случаев	Среднее время от момента введения препарата, ч	Количество случаев	Среднее время от момента введения препарата, ч
Развитие гипотензии	3	4	4	3
Повторное повышение АД	4	6	7	2,5

прилата она составила 70 %, спрея нифедипина — 71 % и капсул нифедипина — 72 %. Авторы пришли к выводу, что урапидил должен использоваться в качестве терапии первой линии у пациентов с гипертоническим кризом. В другом рандомизированном исследовании, включавшем 81 пациента с гипертоническим кризом и наличием острого повреждения органов-мишеней (ДАД > 110 мм рт.ст. и признаки острого повреждения органов-мишеней), было показано, что чувствительность к лечению при внутривенном введении урапидила была такой же, как при внутривенном введении натрия нитропруссидом (89 и 97 %; $p = 0,18$) [22]. Однако только у 2 % пациентов в группе с урапидилом наблюдалось повторное повышение АД в течение 4 ч после купирования криза по сравнению с 24 % пациентов в группе с нитропруссидом. Кроме того, основные побочные эффекты (гипотензия и др.) чаще наблюдались в группе с нитропруссидом, нежели с урапидилом (у 7 и 2 пациентов; $p = 0,04$). Урапидил хорошо переносится пациентами. Побочные эффекты, сообщаемые в клинических исследованиях, были легкими и временными, в основном возникали в первую неделю терапии и исчезали при продолжении лечения. К ним относятся головокружение, тошнота, головные боли, утомляемость и ортостатические расстройства. Однако вследствие двойного механизма действия при использовании урапидила наблюдается меньшая частота тахикардии и ортостатической гипотензии по сравнению с другими альфа-блокаторами. Безопасность урапидила при комбинировании с другими антигипертензивными препаратами такая же, как при монотерапии урапидилом. Эти данные подтверждены и нашими результатами. В исследовании Zanchetti [25] наиболее частыми побочными эффектами были гастроинтестинальные осложнения, утомляемость, головная боль и сердцебиение (от 1 до 2 % пациентов). Ортостатическая гипотензия не наблюдалась. Кроме того, прием урапидила не приводил к увеличению риска развития сердечной недостаточности [25].

Выводы

1. Дополнительное внутривенное введение урапидила на раннем госпитальном этапе больным с ГК, осложненными ОНМК, на фоне стандартной базисной терапии ОНМК, в том числе антигипертензивной, является эффективным и безопасным методом ургентной терапии независимо от вида ОНМК.

2. Применение урапидила вызывает достоверно более быстрое снижение систолического, диастолического и среднего АД, достижение их целевых уровней в течение часа и более частое удержание в госпитальном периоде при отсутствии компенсаторной тахикардии в сравнении со стандартной антигипертензивной терапией.

3. Применение урапидила приводит к более быстрому восстановлению неврологических функций в сравнении со стандартной антигипертензивной терапией ОНМК.

4. Применение урапидила у больных с ГК, осложненными ОНМК, является безопасным: частота гипотензии реже таковой при стандартной терапии, отсутствует синдром отмены после инфузии и появление иных побочных эффектов.

5. Достоверно более высокая эффективность урапидила согласно данным регрессионного анализа в сравнении с основными классами антигипертензивных препаратов, рутинно применяемых при ГК, осложненном ОНМК, в нашем исследовании и анализ данных литературы позволяют рекомендовать урапидил для неотложной терапии первой линии ГК, осложненных ОНМК как геморрагического, так и ишемического генеза.

Список литературы

1. Денисюк В.І. Гіпертонічні кризи: стандарти діагностики, надання невідкладної допомоги та профілактика / Денисюк В.І., Денисюк О.В., Валуєва С.В. // Артеріальна гіпертензія. — 2010. — № 2. — С. 42-47.
2. Иркин О.И. Современная тактика лечения больных с гипертензивными кризами / Иркин О.И., Пархоменко А.Н. // Медицина неотложных состояний. — 2010. — № 2. — С. 23-25.
3. Міщенко Т.С. Епідеміологія неврологічних захворювань в Україні / Міщенко Т.С. // Нейро News. — 2008. — № 3. — С. 76-77.
4. Проект робочих груп Асоціації кардіологів України з невідкладної кардіології та артеріальної гіпертензії. Гіпертензивні кризи // Артеріальна гіпертензія. — 2011. — № 3.
5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. — К., 2008. — 69 с.
6. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертензивная болезнь. Вторичные гипертензии. — К., 2002. — 505 с.
7. Семенова Е.В., Голиков А.П., Рябинин В.А. Лечение гипертензивных кризов с использованием комплексного динамического контроля / Семенова Е.В., Голиков А.П., Рябинин В.А. // ТОП Медицина. — 1998. — Т. 2. — С. 6-8.
8. Сиренко Ю.В. Лечение гипертензивных кризов в Украине: чем больше выбор препаратов, тем шире возможности / Сиренко Ю.В. // Здоров'я України. — 2010. — № 3. — С. 12.
9. Фоякин А.В. Антигипертензивная терапия на фоне цереброваскулярной патологии / Фоякин А.В. // Практическая ангиология. — 2006. — № 1.
10. AHA/ASA Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 1655-1711.
11. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management — Update 2003 // Cerebrovasc Dis. — 2003. — № 16. — P. 311-337.
12. Efficacy of different antihypertensive drugs in the emergency department / Hirschl M.M., Seidler D., Müllner M. [et al.] // J. Hum. Hypertens. — 1996. — Vol. 10 (suppl. 3). — P. 143-146.
13. Grossman E. Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments / Grossman E., Hironi A.N., Messerli F.H. // Drug. Saf. — 1998. — 19. — P. 99-122.
14. Guidelines for the management of hypertensive crises and simple blood pressure rise. Literature review and clinical experience / Soldini M., Carmenini E., Liguori A. [et al.] // Clin. Ter. — 2002. — Vol. 153. — P. 329-333.
15. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. — 2007. — Vol. 25. — P. 1101-1187.
16. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial / Anderson C.S. [et al.] // Lancet Neurol. — 2008. — Vol. 7. — P. 391-399.
17. Jan Buch. Urapidil, a Dual-Acting Antihypertensive Agent: Current Usage Considerations // Adv. Ther. — 2010. — Vol. 7. — P. 1-18.

18. Mukta Dooley Urapidil. A Reappraisal of its Use in the Management of Hypertension / Mukta Dooley, Karen L. Goa // *Drugs*. — 1998. — 11. — P. 929-955.

19. National Heart Foundation of Australia (National Blood Pressure and Vascular Disease Advisory Committee). Guide to management of hypertension 2008. — Updated August 2009.

20. Neuroprotective properties of 5-HT_{1A} receptor agonists in rodent models of focal and global cerebral ischemia / Prehn J.H., Backhauss C., Karkoutly C. [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 222. — P. 203-213

21. Potential beneficial effects of urapidil in primary and secondary prevention of stroke / Spah F., Walsemann S.O. // *Blood Press Suppl.* — 1995. — Vol. 3. — P. 62-67.

22. Safety and efficacy of urapidil and sodium nitroprusside in the treatment of hypertensive emergencies / Hirschl M.M., Binder M., Bur A. [et al.] // *Intensive Care Med.* — 1997. — Vol. 23. — P. 885-888.

23. Verdecchia P. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension / Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. // *Circulation*. — 2001. — Vol. 103. — P. 2579-2584.

24. Vaughan C.J. Hypertensive emergencies / Vaughan C.J., Delanty N. // *Lancet*. — 2000. — Vol. 7. — P. 356-411.

25. Zanchetti A. Addition of urapidil or metoprolol to the treatment of hypertensive non-responders to nifedipine monotherapy: efficacy and metabolic effects. Italian Urapidil Study Group / Zanchetti A. // *Blood Press Suppl.* — 1995. — Vol. 3. — P. 38-46.

Получено 08.02.12 □

Коваль О.А.¹, Михайличенко Д.С.¹, Павленко О.Н.²,
Пешехонова О.М.², Филипченко О.Б.², Адамський В.С.²,
Романенко С.В.¹, Скакун А.І.²

¹Державний інститут «Дніпропетровська медична академія»

²Комунальна установа «Дніпропетровське
клінічне об'єднання швидкої медичної допомоги»
Дніпропетровської обласної ради

ЭФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ УРАПІДИЛУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРТОНІЧНИМИ КРИЗАМИ, УСКЛАДНЕНИМИ ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

Резюме. Метою дослідження було вивчення ефективності й безпечності додаткового лікування урапідилом (Ебрантил) у пацієнтів із гіпертонічними кризами, ускладненими гострим порушенням мозкового кровообігу (ГПМК) різного генезу, в умовах стаціонару, а також його порівняння зі стандартним антигіпертензивним лікуванням. Ми оцінювали систолічний, діастолічний, середній артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень і в 11 пацієнтів, яких лікували урапідилом, і в 11 пацієнтів контрольної групи, яких лікували іншими антигіпертензивними препаратами. Ми використовували урапідил у дозі від 25 до 100 мг залежно від форми ГПМК і стадії артеріальної гіпертензії. **Висновки.** Урапідил (Ебрантил) є ефективним і безпечним при лікуванні гіпертонічних кризів, ускладнених ГПМК, в умовах стаціонару. Лікування урапідилом було більш ефективним, ніж стандартне лікування.

Ключові слова: інсульт, гіпертензивний криз, урапідил.

Koval O.A.¹, Mikhaylichenko D.S.¹, Pavlenko O.N.²,
Peshekhonova O.M.², Filipenko O.B.², Adamsky V.S.²,
Romanenko S.V.¹, Skakun A.I.²

¹State Institute «Dnipropetrovsk Medical Academy»

²MI «Dnipropetrovsk Clinical Association
of Emergency Care» of Dnipropetrovsk Regional Soviet,
Dnipropetrovsk, Ukraine

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF URAPIDIL FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH HYPERTENSIVE EMERGENCIES COMPLICATED WITH ACUTE CEREBROVASCULAR DISEASE

Summary. The objective was to evaluate both the effectiveness and safety of additional treatment with urapidil (Ebrantil) in management of hypertensive emergencies complicated with strokes of different origin in the hospital setting and its comparison with standard antihypertensive management. We evaluated systolic, diastolic, and mean blood pressure, and heart rate in 11 patients treated with urapidil and 11 matched control patients treated with other hypertensive drugs. We used urapidil at doses from 25 to 100 mg according to the form of stroke and hence BP treatment goals. **Conclusions.** Urapidil (Ebrantil) is effective and safe in management of hypertensive emergencies complicated with acute cerebrovascular disease when used in the hospital setting. Urapidil was more effective than routinely used standard treatment.

Key words: stroke, hypertensive emergency, urapidil.