

Тактика антигипертензивной терапии при гипертоническом кризе, осложненном геморрагическим инсультом

Гендлин Г. Е.¹, Мелехов А. В.¹, Островская Ю. И.¹, Сторожаков Г. И.¹, Горшков К. М.², Соколан Д. Б.², Алиев И. С.², Воропаева И. А.²

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, Москва; ²ГБУЗ ГКБ № 12 Департамента здравоохранения г. Москвы. Москва, Россия

Цель. Определение оптимальной тактики антигипертензивной терапии (АГТ) у пациентов с гипертоническим кризом (ГК), осложненным геморрагическим мозговым инсультом (ГМИ).

Материал и методы. 40 пациентов в возрасте 46–87 лет, госпитализированных с ГК, осложненным ГМИ.

Результаты. Пациенты были разделены на 2 группы (гр.) по медиане систолического артериального давления (САД) к 20 мин от начала лечения: САД >161 и САД <161. Оказалось, что достоверно лучшую выживаемость имели пациенты с более выраженным снижением САД к 20 мин. Далее для определения оптимального уровня АД пациенты были разделены на 3 гр. по терцилям САД к 20 мин от начала. Оказалось, что достоверно лучшую выживаемость имели пациенты, достигшие к 20 мин САД 136–149 мм рт.ст. Величина САД к 220 мин на выживаемость достоверно не влияла. Далее пациенты были разделены на 2 гр. по скорости снижения САД. Выживаемость оказалась лучше в гр. пациентов с большей скоростью снижения САД (PGW=0,002). Более медленное снижение САД ассоциировалось с худшим прогнозом. Вторая часть исследования заключалась

в оценке безопасности и эффективности препарата урапидила гидрохлорида (Эбрантил). Пациенты были рандомизированы на 2 гр.: лечения Эбрантилом и гр. стандартной терапии, принятой в отделении нейрореанимации. Оказалось, что Эбрантил обеспечил быстрое и эффективное снижение АД к 20 мин от начала лечения, что обуславливало лучшую выживаемость.

Заключение. Был определен оптимальный уровень АД для пациентов, госпитализированных с ГК, осложненным ГМИ, который ассоциировался с лучшей выживаемостью. Целевой уровень АД должен быть достигнут уже к 20 мин лечения, более медленная скорость снижения АД связана с худшим прогнозом. Эбрантил эффективный и безопасный антигипертензивный препарат.

Ключевые слова: гипертонический криз, геморрагический инсульт, Эбрантил.

Поступила: 04/12–2012

Принята к публикации 31/01–2013

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (1): 17–24

Antihypertensive therapy tactics in hypertensive crisis complicated by haemorrhagic stroke

Gendlin G. E.¹, Melekhov A. V.¹, Ostrovskaya Yu. I., Storozhakov G. I.¹, Gorshkov K. M.², Sokolan D. B.², Aliev I. S.², Voropaeva I. A.²

¹N.I. Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow; ²Moscow City Clinical Hospital No. 12. Moscow, Russia

Aim. To identify the optimal tactics of antihypertensive therapy (AHT) in patients with hypertensive crisis (HC), complicated by haemorrhagic stroke (HS).

Material and methods. Forty patients aged 46–87 years, who were hospitalised with HC and HS as its complication.

Results. All patients were divided into two groups, according to the median levels of systolic blood pressure (SBP) at 20 minutes after the start of the treatment: SBP >161 mm Hg vs. SBP <161 mm Hg. A significantly better survival was observed in patients with a higher degree of the 20-minute SBP reduction. In addition, patients were divided into tertiles of the 20-minute SBP levels. Participants with SBP 136–149 mm Hg demonstrated a significantly better survival. The degree of SBP reduction at 220 minutes was not significantly associated with survival. Furthermore, the patients were divided into two groups by the rate of SBP reduction. Faster rates were associated with a better

survival (PGW=0,002). The second part of the study was focused on the assessment of effectiveness and safety of urapidil hydrochloride (Ebrantil). The patients were randomised into two groups: one group was administered Ebrantil, while another received the standard neuroresuscitation unit treatment. Ebrantil therapy demonstrated a fast and effective SBP reduction at 20 minutes, which was also associated with a better survival.

Conclusion. We identified optimal, associated with a better survival, BP levels (136–149 mm Hg) for patients with HC complicated by HS. Target BP levels should be achieved within 20 minutes, as a slower BP reduction is linked to a worse prognosis. Ebrantil is an effective and safe antihypertensive medication.

Key words: hypertensive crisis, haemorrhagic stroke, Ebrantil.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (1): 17–24

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: avmelekhov@gmail.com

[Гендлин Г. Е. — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2, Мелехов А. В. — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2, Островская Ю. И. — аспирант кафедры госпитальной терапии № 2, Сторожаков Г. И. — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии № 2, академик РАМН, Горшков К. М. — заведующий отделением нейрореанимации, Соколан Д. Б. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения нейрореанимации, Алиев И. С. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения нейрореанимации, Воропаева И. А. — врач анестезиолог-реаниматолог отделения нейрореанимации].

Поддержание адекватной гемодинамики является важнейшей задачей в остром периоде как ишемического (ИМИ), так и геморрагического мозгового инсульта (ГМИ). Наиболее распространенной проблемой является коррекция артериальной гипертензии (АГ), являющейся причиной, или осложняющей течение МИ [1].

Известно, что артериальное давление (АД) может определять динамику неврологических симптомов, распространенность зоны с нарушенным кровообращением. Ведутся исследования прогностического значения исходного АД и его изменений [2]. При этом, несмотря на широкую распространенность и большую актуальность проблемы, в настоящее время четких рекомендаций по тактике антигипертензивной терапии (АГТ) при МИ нет, целевые значения АД не определены.

Понятны тактические отличия в АГТ у больных с ИМИ и ГМИ. Считают, что при ИМИ чрезмерное снижение АД в остром периоде может увеличивать зону «ишемической полутени» головного мозга. В исследовании IST (International Stroke Trial) (n=17 398 пациентов) была описана U-образная форма кривой выживаемости таких пациентов в зависимости от уровня АД: повышение АД на каждые 10 мм рт.ст. от уровня САД 150 мм рт.ст. было сопряжено с увеличением частоты неврологических и фатальных осложнений. Кроме того, неблагоприятные исходы ассоциировались с САД <120 мм рт.ст. Наименьшая частота неблагоприятных исходов отмечена у больных, имевших в остром периоде МИ САД в пределах 140–180 мм рт.ст. [3–5].

Иная ситуация складывается с АГТ при ГМИ. В настоящее время нет единого мнения о необходимости, степени и скорости снижения АД в остром периоде ГМИ.

Американская Ассоциация по борьбе с инсультом рекомендует агрессивное снижение АД больным с САД > 200 мм рт.ст., однако целевые цифры и скорость снижения АД не уточняются. При более низких значениях этого показателя предлагается ориентироваться на уровень внутричерепного давления (ВЧД): у пациентов с САД >180 мм рт.ст. и повышенным ВЧД необходима АГТ для снижения ВЧД до 60–80 мм рт.ст. При нормальных значениях ВЧД необходимость в интенсивном снижении АД у больных отсутствует. При АД <180 мм рт.ст. тактика АГТ не описана [5].

Измерение ВЧД — трудоемкая и дорогая процедура, требующая наличия специального оборудования и персонала, что ограничивает ее применение. Поэтому так необходимы простые алгоритмы действий при АГ у таких пациентов, основанные на оценке АД как такового, при этом ориентированные на улучшение их прогноза.

На догоспитальном этапе отечественные эксперты не рекомендуют снижать АД, если САД не >200 мм рт.ст. Рекомендуемая скорость снижения АД — не >25% от исходных величин в час, однако исходный уровень АД, а также целевой уровень АД не указываются [6].

На стационарном этапе рекомендована следующая тактика АГТ, независимо от типа МИ: «необходимо поддержание уровня АД на 10% выше АД, к которому адаптирован больной». Однако при повышенном АД, несмотря на возможное нормальное самочувствие, пациент находится в группе высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), поэтому необходима более точная инструкция о скорости снижения и целевых значениях АД [7].

Такая расплывчатость формулировок объясняется недостаточной информацией по этому вопросу. До недавнего времени крупных исследований по определению оптимального с точки зрения прогноза уровня АД и скорости его снижения у пациентов в остром периоде ГМИ не проводилось.

Среди работ, посвященных этим вопросам, особое внимание привлекает пилотное, рандомизированное, клиническое исследование INTERACT (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial). Целью исследования было изучение безопасности и эффективности АГТ в остром периоде ГМИ. Пациентов в остром периоде ГМИ с повышенным САД (150–220 мм рт.ст.) и отсутствием четких показаний или противопоказаний к лечению рандомизировали в группу (гр.) раннего интенсивного снижения АД (I гр., целевой уровень САД 140 мм рт.ст., n=203) или в гр. стандартного контроля АД в соответствии с рекомендациями клинических руководств (II гр., целевой уровень САД 180 мм рт.ст., n=201). Основной конечной точкой для оценки эффективности служило изменение объема гематомы через 24 ч. Оказалось, что более агрессивное снижение АД (до 140 мм рт.ст.) действительно позволяет уменьшить рост гематомы, чем менее активная терапия (целевое АД 180 мм рт.ст.), однако это не сопровождается уменьшением размеров перифокального отека и, что самое главное, улучшением клинического исхода [8]. Поскольку в этом исследовании не было оценено влияние на смертность и функциональный исход пациентов, в настоящее время проводится крупное, рандомизированное, клиническое исследование INTERACT II для определения влияния лечения на исходы заболевания у различных категорий больных ГМИ. Ожидается, что в исследование INTERACT II войдут 2800 пациентов. Завершение исследования планируется в декабре 2012г [9].

Не менее важны в этом отношении результаты многоцентрового, открытого, проспективного исследования ATACH (Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage). В нем сравнивались

Таблица 1

Оценка достоверности изменений САД, ДАД, ЧСС в общей группе

Параметр	Исходно	20 мин	220 мин	P _W
САД	208,5 (204-220)	160 (151-170)	145 (141-149)	*p=0,0001 **p=0,0001 ***p=0,0001
ДАД	111 (104-116)	91 (83-86)	82 (80-87)	*p=0,0001 **p=0,0001 ***p=0,0002
ЧСС	73 (72-76)	73 (72-76)	70 (63-73)	*нд **нд ***p=0,01

Примечание: * — достоверность изменений к 20 мин наблюдения в сравнении с исходными данными, ** — достоверность изменений к 220 мин наблюдения в сравнении с исходными данными, *** — достоверность изменений от 20 до 220 мин наблюдения.

эффективность и безопасность трех уровней агрессивности АГТ никардипином для внутривенного (в/в) введения у пациентов (n=60) с внутричерепной гематомой и уровнем САД >170 мм рт.ст. в первые 6 ч от начала заболевания. Больные были разделены на 3 гр. в зависимости от значений САД, которых необходимо было достигнуть на фоне терапии (110–140, 140–179 и 170–200 мм рт.ст.). Оказалось, что у пациентов с острым внутримозговым кровоизлиянием интенсивное снижение САД до 110–140 мм рт.ст. в первые 24 ч с помощью никардипина в/в хорошо переносится и ассоциируется с низким риском увеличения гематомы, ухудшением неврологического статуса и низкой внутригоспитальной летальностью [10].

После завершения исследования АТАСН Национальный институт неврологических заболеваний и инсульта (NINDS) обозначил приоритетным направлением клинических испытаний работы по изучению тактики АГТ в остром периоде МИ. Начато многоцентровое, рандомизированное исследование АТАСН II, чтобы окончательно определить эффективность раннего снижения АД в течение 3 ч от начала ГМИ. Рабочая гипотеза состоит в том, что снижение САД до уровня ≤140 мм рт.ст. уменьшает 3-месячную смертность после ГМИ. Предварительные результаты исследования АТАСН II согласуются с данными INTERACT — интенсивное снижение САД в остром периоде ГМИ уменьшает размер гематомы [11]. Окончательные результаты этого исследования будут иметь важное практическое значение для здравоохранения и позволят разработать стратегию лечения таких пациентов.

С другой стороны, существуют мнения, что чрезмерное снижение АД при ИМИ и ГМИ может сопровождаться ухудшением церебрального перфузионного давления (ЦПД) и нарастанием повреждения мозга [12–15].

Принимая во внимание результаты вышеизложенных исследований, следует признать, что проблема АГТ в остром периоде МИ до сих пор остается нерешенной.

Было проведено исследование для определения оптимальной АГТ у пациентов с гипертоническим кризом (ГК), осложненным ГМИ. В задачи исследования входило определение уровня АД, который обеспечивал бы лучший прогноз пациентов; определение оптимальной скорости снижения АД; оценка эффективности и безопасности у таких пациентов препарата урапидила гидрохлорида (Эбрантил®, Никомед в составе Такеда, Япония).

В исследование включены 40 пациентов в возрасте 46–87 лет (медиана — 59 лет), госпитализированных в отделение нейрореанимации ГКБ № 12 с ГК, осложненным ГМИ.

Критериями включения являлись возраст пациентов >18 лет, наличие ГК, осложненного ГМИ. Критериями исключения были ИМИ, субарахноидальное или субдуральное кровоизлияние, нарушения ритма и проводимости сердца, онкологические заболевания, анемии средней и тяжелой степени, гемодинамически значимые клапанные пороки, в т.ч. протезированные, декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН), дыхательная, печеночная или почечная недостаточность, декомпенсация сахарного диабета (СД).

Эффективность и безопасность проводимого лечения оценивались по клиническим данным, динамике АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), измеренных неинвазивным методом. Период наблюдения составил от 1 до 71 сут. (медиана 11 сут.).

Значимость межгрупповых различий рассчитана методом Манна-Уитни, значимость изменений параметров — методом Вилкоксона. Выживаемость в гр. была оценена методом Каплана-Мейера. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Среди исследуемой популяции 7 пациентов имели объем гематомы достаточный для проведения хирургического лечения (>60 мл). Такие пациенты направлялись на нейрохирургическую операцию после купирования ГК со стабильным АД. Это был наиболее тяжелый контингент больных и 5 из них умерли, поэтому при оценке выживаемости

Таблица 2

Исходные характеристики пациентов из гр. лечения препаратом Эбрантил и стандартной терапии

Показатель	Эбрантил n=21	Стандартная терапия n=19	P _{MW}
Возраст	58 (51–61)	59 (49–71)	Ns
Мужчины	13	9	Ns
САД исх	208 (203–222)	203 (195–211)	Ns
ДАД исх	109 (103–120)	105 (102–116)	Ns
ЧСС	72 (69–78)	77 (73–85)	p=0,04
Объем гематомы	20 (12–47)	20 (12–43)	Ns
Перенесли операцию	3	4	Ns
Находились в коме	3	2	Ns

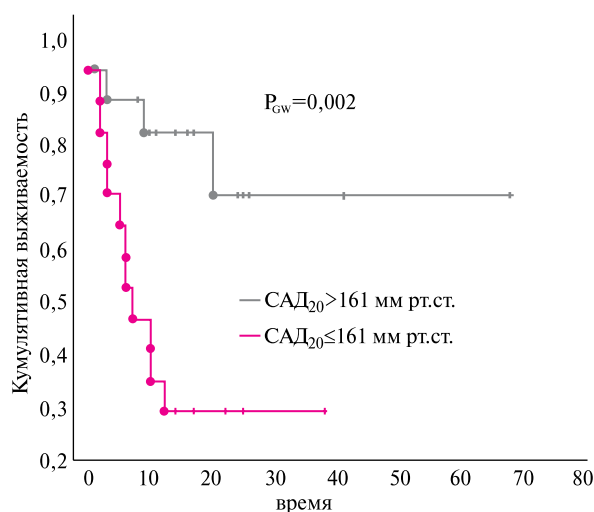
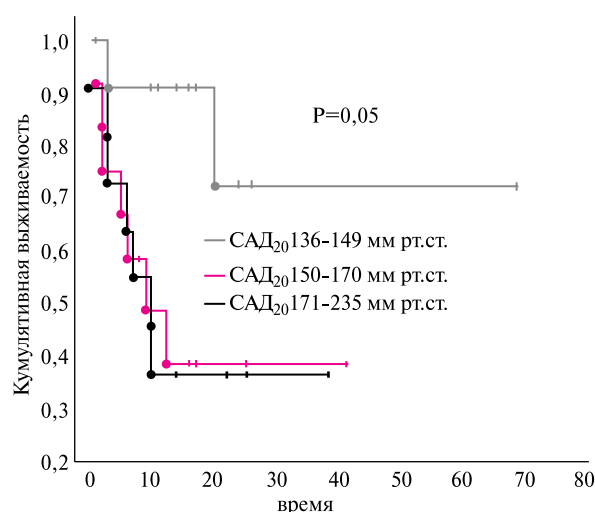


Рис. 1 Кумулятивная выживаемость пациентов, разделенных по медиане САД к 20 мин лечения (кривые Каплана-Мейера), n=40.

Рис. 2 Кумулятивная выживаемость пациентов, разделенных на терции по уровню САД₂₀ (кривые Каплана-Мейера), n=40.

эти пациенты считались живыми к моменту операции.

Объектом исследования были 40 пациентов в возрасте 46–87 лет, среди которых 22 мужчины и 18 женщин. САД при поступлении составило 208,5 (204–220) мм рт.ст. Диастолическое АД (ДАД) — 111 (104–116) мм рт.ст. ЧСС — 73 (72–76). Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) — 72 (68–74)%. Исходный объем гематомы — 20 (14–34) мл. Степень пареза — 2,5 (2–3) балла по шкале МИ. 5 пациентов находились в коме.

Неврологический статус пациентов оценивался по уровню сознания (шкала Глазго) и выраженности парезов (Stroke scale, оценка мышечной силы) исходно и перед переводом больных в неврологическое отделение после стабилизации.

Изучали показатели центральной гемодинамики с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), изменения АД и ЧСС с помощью прикроватного монитора. Для оценки значимости изменений были выбраны две временные точки: 20 и 220 мин лечения. Достоверное снижение САД и ДАД в общей гр. происходило уже к 20 мин лечения и сохранялось таковым к 220 мин. Достоверных изменений ЧСС в обеих временных точках не наблюдали (таблица 1).

Исходный уровень САД, ДАД, ЧСС, ФВ, объем гематомы, пол, возраст не были связаны с выживаемостью больных. Величина САД и ДАД на 220 мин от начала лечения на выживаемость пациентов также достоверно не влияла, поэтому предположили, что прогноз определяется интенсивностью АГТ на более ранних этапах.

Для подтверждения этой гипотезы пациенты были разделены по медиане САД к 20 мин лечения (САД₂₀) на две гр.: с САД₂₀ > 161 мм рт.ст. и с САД₂₀ ≤ 161 мм рт.ст. Оказалось, что достоверно лучшая выживаемость была у больных с более выраженным снижением САД к 20 мин лечения (рисунок 1).

При этом уровень ДАД₂₀ заметного влияния на выживаемость не имел.

Для более точного определения целевого уровня САД₂₀ пациенты были разделены на три гр. по терциям по его уровням: 136–149 мм рт.ст.,

150–170 мм рт.ст., 171–235 мм рт.ст. Вновь оказалось, что достоверно лучшую выживаемость имеют пациенты с максимально выраженным снижением САД (рисунок 2). Пациенты с более высоким САД₂₀ погибали статистически значимо чаще.

Была определена оптимальная скорость снижения САД к 20 мин, рассчитываемая по формуле:

$$(АД_0 - АД_{20}) / 20 \text{ (мин)}$$

Пациенты были разделены на две гр. по медиане этого параметра — более и менее агрессивного снижения АД. Оказалось, что более быстрое снижение АД обеспечивает лучшую выживаемость пациентов (рисунок 3). Скорость снижения ДАД к 20 мин достоверно не влияла на выживаемость.

В ходе наблюдения было отмечено, что у большинства пациентов с более выраженным снижением АД наблюдалось улучшение неврологической симптоматики, что выражалось в увеличении баллов по шкале инсульта с 2 (1–3) до 3 (1–4), если оценивать степень пареза руки, и с 3 (1–4) до 4 (1–4), если оценивать выраженность пареза ноги.

Наблюдалось уменьшение объема гематомы у одного пациента (с 4 до 3 мл), причем он входил в группу более интенсивного снижения АД (при оценке по динамике САД₂₀, скорости снижения САД). У остальных пациентов объем гематомы остался прежним (прооперированные больные исключены из анализа).

Таким образом были определены целевые цифры САД, которые ассоциируются с лучшей выживаемостью: 136–149 мм рт.ст. При этом лучший прогноз был у пациентов, у которых эти цифры были достигнуты уже к 20 мин от начала лечения.

Вторая часть исследования состояла в оценке клинической эффективности и безопасности в/в введения препарата урапидила гидрохлорид (Эбрантил®) при ГК, осложненном ГМИ, в сравнении со стандартной АГТ, проводимой в отделении нейрореанимации в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Эффективность и безопасность в/в введения α-адреноблокаторов (α-АБ) при ГК изучали в многочисленных исследованиях [16–22].

Блокада α₁-адренорецепторов гладкой мускулатуры артериол и венул приводит к вазодилатации, снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и, как следствие, к снижению АД. В малом круге кровообращения под влиянием α-АБ также происходит расширение легочных артериол, что приводит к снижению давления в легочной артерии [23].

α₂-адренорецепторы расположены в симпатических окончаниях. Их активация тормозит выработку норадреналина, поэтому для лечения АГ предпочтительным является использование селективных α₁-АБ [23].

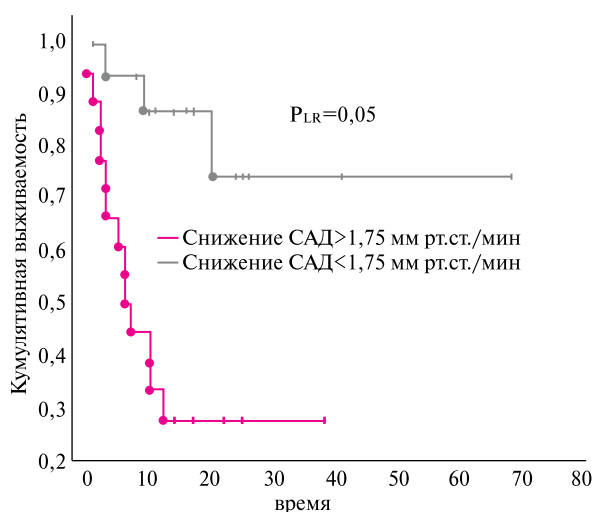


Рис. 3 Кумулятивная выживаемость пациентов, разделенных на группы с быстрым и медленным снижением АД (кривые Каплана-Мейера), n=40.

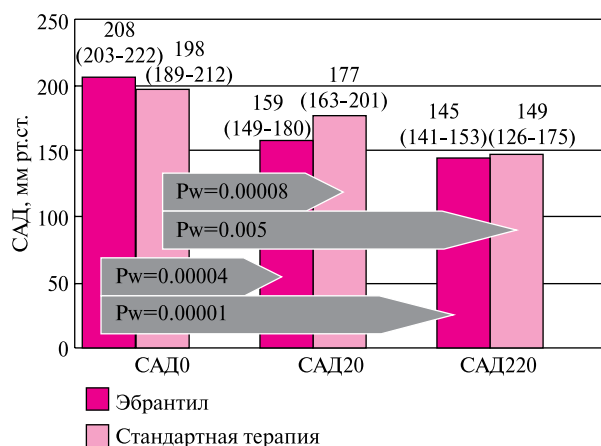


Рис. 4 Изменения САД в гр. Эбрантила и стандартной терапии.

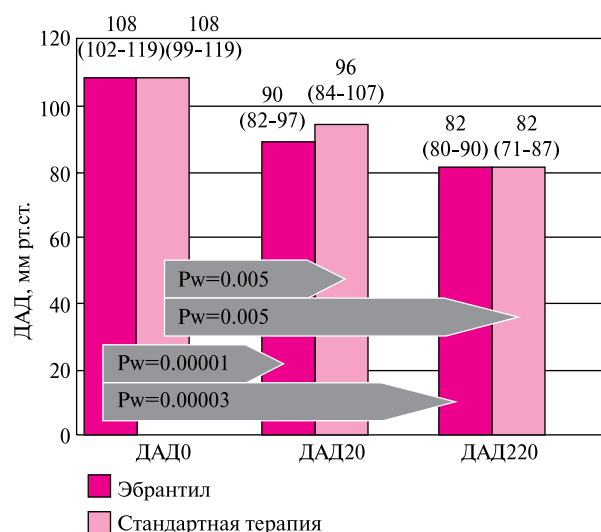


Рис. 5 Изменения ДАД в гр. Эбрантила и стандартной терапии.

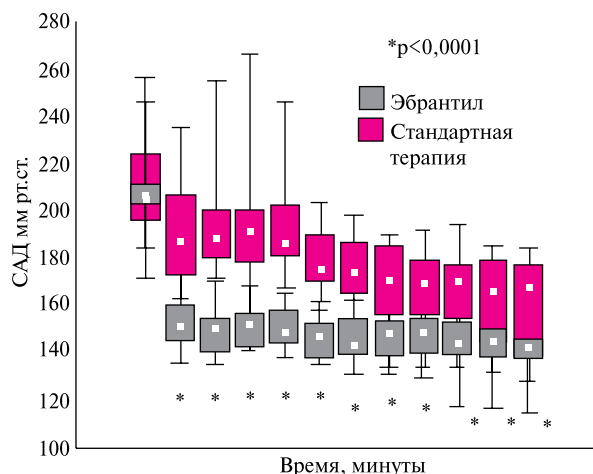


Рис. 6 Изменения САД на фоне стандартной терапии и лечения Эбрантилом.

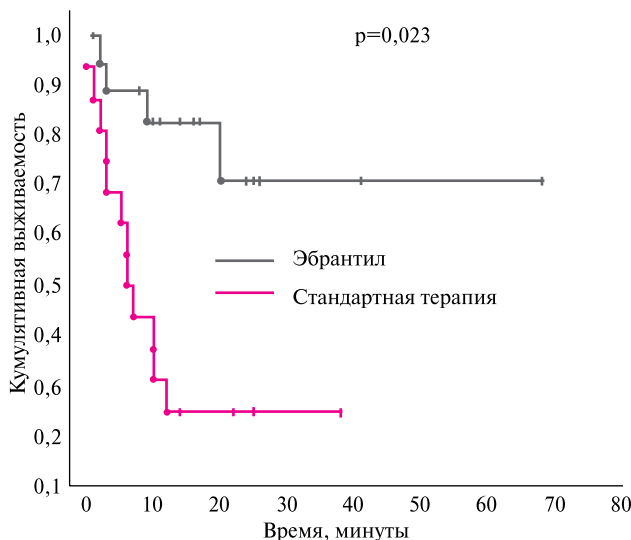


Рис. 7 Кумулятивная выживаемость пациентов в двух гр. лечения (кривые Каплана-Мейера).

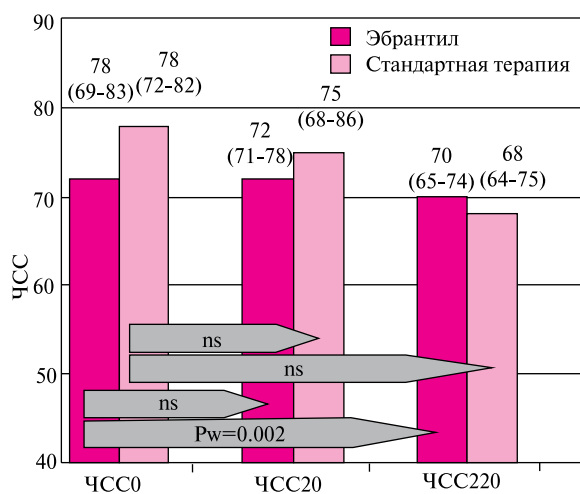


Рис. 8 Изменения ЧСС в гр. Эбрантила и стандартной терапии.

Среди побочных эффектов (ПЭ), свойственных α -АБ, необходимо отметить ортостатическую гипотензию и рефлекторную тахикардию. Препараты этого класса противопоказаны при ишемической болезни сердца (ИБС). α -АБ увеличивают потребность миокарда в кислороде, при тахикардиях, аортальном стенозе (как и все артериоларные вазодилататоры увеличивают градиент на стенозированном клапане), незаращении Боталлова протока, констриктивном перикардите.

Эбрантил является блокатором постсинаптических α_1 -адренорецепторов. Кроме того, Эбрантил вызывает слабую блокаду β -адренорецепторов. Эбрантил также обладает центральным антигипертензивным эффектом за счет стимуляции серотониновых 1A-рецепторов сосудодвигательного центра, расположенного в продолговатом мозге, что обуславливает отсутствие рефлекторной тахикардии, вызванной вазодилатацией. Все три механизма действия синергически вызывают вазодилатацию и снижают ОПСС [23]. Эбрантил не влияет на центрально расположенные α_2 -адренорецепторы, блокада которых активирует периферическую симпатическую нервную систему (СНС) и вследствие этого увеличивает ЧСС [23].

В настоящее время имеется достаточный опыт применения Эбрантила при ГК [17, 19–21]. Например, в вышеупомянутом клиническом исследовании INTERACT ~50% пациентов для купирования ГК получали Эбрантил [8].

Для сравнения эффективности и безопасности Эбрантила со стандартной терапией, все пациенты были рандомизированы методом конвертов на две гр.: лечения, принятого в отделении нейрореанимации (n=19), и лечения препаратом Эбрантил (n=21).

Принятая в отделении нейрореанимации, основанная на современных рекомендациях по ведению пациентов с ОНМК, АГТ у всех пациентов проводилась комбинацией препаратов. Всем пациентам был назначен нимодипин в виде в/в инфузии со скоростью, определяемой лечащим врачом. Почти всем пациентам к лечению были добавлены препараты из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (n=16), сульфат магния (n=14), диуретики (n=7).

Пациентам из гр. Эбрантила назначалась его болюсная инфузия в дозе 10–50 мг (в зависимости от темпа снижения АД). При необходимости болюсное введение повторялось. После снижения АД до целевого уровня пациентам назначалась поддерживающая доза Эбрантила: 100 мг в/в со скоростью 9 мг/ч через перфузионный насос. После окончания инфузии поддерживающей дозы пациенты получали лечение пероральными формами антигипертензивных препаратов (АГП): ИАПФ, бета-адреноблокаторами (β -АБ), антагонистами кальция (АК), диуретиками.

Гр. были сопоставимы по возрасту, полу, исходному уровню САД, ДАД, объему гематомы и частоте оперативного лечения. Исходная ЧСС отличалась достоверно, но клинически незначимо и в обеих гр. находилась в пределах нормальных значений (таблица 2). Смертность в гр. Эбрантила составила 19%, а в гр. стандартной терапии 50%.

Оказалось, что Эбрантил достоверно снижает САД уже к 20 мин лечения и поддерживает его уровень в пределах целевых значений к 220 мин. Снижение САД₂₀ в гр. стандартной терапии было также статистически значимо, однако целевой уровень был достигнут лишь к 220 мин (рисунок 4).

Схожая картина наблюдалась с ДАД (рисунок 5).

На рисунке 6 динамика САД в обеих гр. продемонстрирована более наглядно. Хорошо видны различия при различных терапевтических тактиках: в гр. Эбрантила, в отличие от гр. стандартной терапии, САД снижается достоверно уже к 20 мин от начала лечения, при этом достигнутый целевой уровень САД сохраняется долговременно, до 220 мин наблюдения. Межгрупповые отличия САД были достоверны практически в любой временной точке, а не только в выбранных 20 и 220 мин.

Высокая эффективность и предсказуемое действие Эбрантила обуславливали достоверно более хорошую выживаемость больных. Практически все больные, достигшие к 20 мин целевого САД, — больные с более быстрым его снижением, именно эти параметры в настоящем исследовании определяли выживаемость, находились именно в гр. Эбрантила (рисунок 7).

Снижение АД не сопровождалось увеличением ЧСС в обеих гр., что было вполне ожидаемым эффектом Эбрантила. В обеих гр. происходило

достоверное, клинически незначимое снижение ЧСС в пределах нормальных значений (рисунок 8). Таким образом, Эбрантил не учащает ЧСС, что выгодно отличает его от других α -АБ.

Не было отмечено явных ПЭ в гр. лечения Эбрантилом. В единственном случае у пациентки 72 лет на фоне болюсного введения препарата была зафиксирована выраженная гипотензия (62/33 мм рт.ст.). После прекращения инфузии Эбрантила АД быстро восстановилось самостоятельно, без применения дополнительных средств. При этом ухудшения неврологической симптоматики не произошло, в дальнейшем больная выжила и была выписана из стационара с хорошим восстановлением: улучшение по шкале выраженности пареза с 2 до 4 баллов.

Заключение

Таким образом, оптимальный уровень САД для пациентов, госпитализированных с ГМИ и ГК, составил 136–149 мм рт.ст. Более высокие значения САД ассоциированы с худшей выживаемостью. Целевой уровень АД должен быть достигнут уже к 20 мин лечения, более медленная скорость снижения АД связана с худшим прогнозом.

Эбрантил — безопасный и эффективный АГП, обеспечивающий быстрое и эффективное снижение АД к 20 мин от начала лечения, что обуславливало лучшую выживаемость. Эбрантил не вызывает увеличение ЧСС, что выгодно отличает его от других препаратов из класса α -АБ.

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ для поддержки ведущих научных школ НШ-2988.2012.7.

Литература

1. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 32–8.
2. Castillo J, Leira R, Garcia MM, et al. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome. *Stroke* 2004; 35: 520–6.
3. Leonardi-Bee J, Bath PMW, Phillips SJ, et al. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002; 33: 1315–20.
4. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
5. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early Management of Adults with ischaemic 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 the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007; 38: 1655–711.
6. Guidelines of the Ministry of Health. Management of patients with stroke in the prehospital setting. 2005. Russian (Методические рекомендации МЗ РФ. Ведение больных с острым нарушением мозгового кровообращения на догоспитальном этапе. 2005г).
7. Guidelines of the stroke. Concept of the diagnostics and treatment of patients with acute stroke. Russian Ministry of Health. 2000. Russian (Методические рекомендации по ОНМК. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Министерство здравоохранения РФ. 2000г).
8. Anderson CS, Huang Y, Arima H. Effects of Early Intensive Blood Pressure-Lowering Treatment on the Growth of Hematoma and Perihematomal Edema in Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2010; 41 (2): 307–12.
9. Delcourt C, Huang Y, Wang J, et al. INTERACT II Investigators. The second (main) phase of An open, randomised, multicentre study to investigate the effectiveness of anintensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACTII). *Int J Stroke* 2010; 5 (2): 110–6.
10. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2010; 38 (2): 637–48.
11. Sato S, Yamamoto H, Qureshi AI, et al.; ATACH-II study group. Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) -II at Japan site: Study design and advance construction of domestic research network. *Rinsho Shinkeigaku* 2012; 52 (9): 642–50.
12. Disease of the nervous system. Guide for physicians. Edited Yakhno NN, Shtulman DR. Moscow: Medicine, 2001; 1: 231–302. Russian (Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. М.: Медицина 2001; 1: 231–302).

13. Vibers DO, Feigin VL, Brown RD. Handbook of Stroke. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia — New-York, 1997.
14. Warlow CP, Dennis MS, J van Gein, et al. Stroke. A practical guide to management. Oxford. Black well science Ltd., 1996, pp. 6.32–49
15. Shevchenko OP, Praskurnichiy EA, Yakhno NN, Parfenov VA. Arterial hypertension and cerebral stroke. Moscow: Reopharm. 2001. Russian (Шевченко О.П., Праскурничий Е.А. Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. М.: Реафарм, 2001).
16. Ram CV, Kaplan NM. Alpha- and beta-receptor blocking drugs in the treatment of hypertension. Curr Probl Cardiol 1979; 3 (10): 1–53.
17. Wacker J, Werner P, Walter-Sack I, et al. Treatment of hypertension in patients with pre-eclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydralazine with urapidil. Nephrol Dial Transplant 1998; 13 (2): 318–25.
18. Suwelack B, Gerhardt U, Hohage H. Therapy of hypertensive crises. Med Klin (Munich) 2000; 95 (5): 286–92.
19. Golikov PP, Davydov BV, Marchenko VV, et al. Urapidil effects on oxidative stress in hypertensive crises. Klin Med (Mosk) 2000; 78 (7): 42–5. Russian (Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Марченко В.В., и др. Влияние урапидила на окислительный стресс при гипертонических кризах. Клиническая медицина 2000; 78 (7): 42–5).
20. Amodeo C, Barros LM, Battlouni M, et al. Antihypertensive effect of urapidil in mild to moderate arterial hypertension. Randomized, double-blind versus placebo study. Arq Bras Cardiol 1993; 61 (2): 127–30.
21. Hirschl MM, Seidler D, M Ilner M, et al. Efficacy of different antihypertensive drugs in the emergency department. J Hum Hypertens 1996; 10 Suppl 3: S143–6.
22. Grossman E, Ironi AN, Messerli FH. Comparative tolerability profile of hypertensive crisis treatments. Drug Saf 1998; 19 (2): 99–122.
23. Russian Medical Society of Arterial Hypertension. Russian Scientific Society of Cardiology. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines (4th revision). Moscow Medicine 2010. Russian (Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). М., 2010).